



**Facultad de Ciencias**  
**Departamento de Química Orgánica**

***Reacciones de acoplamiento de electrófilos  $C(sp^3)$  con haluros  
de alquilmagnesio y alquilizinc catalizadas por Ni***

**TESIS DOCTORAL**

**Rita María Soler Yanes**

Madrid, noviembre de 2015





**Facultad de Ciencias**  
**Departamento de Química Orgánica**

Memoria presentada por

**Rita María Soler Yanes**

para optar al grado de

**DOCTORA EN QUÍMICA**

DIRECTORES DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

**Dr. Diego J. Cárdenas Morales**

**Dra. M. Elena Buñuel Magdalena**

Madrid, noviembre de 2015



*A mi familia*



## Índice de contenidos

<b>PRÓLOGO</b>	5
<b>ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b>	9
<b>1 INTRODUCCIÓN</b>	17
1.1 Acoplamientos alquilo-alquilo catalizados por Ni.	19
1.2 Acoplamientos catalizados por Ni entre electrófilos bencílicos y alílicos y nucleófilos alquílicos.	41
1.3 Acoplamientos catalizados por Ni entre electrófilos propargílicos y nucleófilos alquílicos.	46
<b>2 OBJETIVOS</b>	53
<b>3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	57
3.1 Reacciones de acoplamiento entre haloalcanos y haluros de alquilmagnesio catalizadas por Ni	57
3.2 Acoplamientos cruzados de tipo Kumada catalizados por Ni de electrófilos bencílicos y alílicos	89
3.3 Reacciones de acoplamiento entre haluros propargílicos y haluros de alquilzinc catalizadas por Ni	110
<b>4 CONCLUSIONES</b>	141
<b>5 PARTE EXPERIMENTAL</b>	145
<b>Índice de contenidos</b>	145
<b>Espectros de RMN (formato electrónico)</b>	
<b>Métodos computacionales (formato electrónico)</b>	





## ***PRÓLOGO***



Esta memoria recoge el trabajo y los resultados obtenidos a lo largo de la presente tesis doctoral. El manuscrito incluye una **Introducción** que consta de cuatro apartados; el primero recoge los aspectos más generales de las reacciones de acoplamiento cruzado alquilo-alquilo catalizadas por metales de transición. En el segundo apartado se abordan más en profundidad los precedentes relativos a los acoplamientos alquilo-alquilo catalizados por Ni. A este le siguen dos apartados que tratan de manera más concreta las reacciones de acoplamiento cruzado sobre electrófilos bencílicos y alílicos y sobre electrófilos propargílicos.

El apartado de **Discusión de Resultados** se divide en tres secciones principales donde se exponen los resultados obtenidos en las reacciones de acoplamiento cruzado. En el primer apartado se describen y racionalizan los diferentes resultados alcanzados en los procesos de acoplamiento alquilo-alquilo catalizados por Ni empleando como electrófilos yodoalcanos y 6-yodoacetales, además de presentarse los estudios mecanísticos realizados. En el segundo apartado se muestran los resultados en las reacciones de acoplamiento cruzado sobre electrófilos bencílicos y alílicos. Por último, en el tercer apartado se detallan los estudios realizados en los acoplamientos cruzados sobre electrófilos propargílicos, así como los ensayos y cálculos encaminados a la comprensión del mecanismo de la reacción.

Para finalizar, el apartado **Parte experimental** recoge la información sobre el material empleado, la descripción de los procedimientos y la caracterización de los compuestos que aparecen a lo largo de la memoria. El material suplementario, compuesto por los espectros de RMN, así como los métodos computacionales, junto con las coordenadas y los datos de las estructuras calculadas, se recogen en formato electrónico en el CD adjunto.

El trabajo de investigación recogido en la primera sección se realizó en colaboración con Dr. Manuel Guisán Ceinos. Además se ha contado con su colaboración en la optimización, desarrollo y racionalización de los procesos desarrollados en la segunda y tercera sección. Dr. Diego J. Cárdenas, con la colaboración de Daniel Collado, han llevado a cabo los estudios computacionales recogidos en esta memoria.

Hasta el momento de redactar esta memoria, el trabajo realizado a lo largo de la presente tesis doctoral ha dado lugar a las siguientes publicaciones:

- M. Guisán-Ceinos, R. Soler-Yanes, D. Collado-Sanz, V. B. Phapale, E. Buñuel Diego J. Cárdenas, "Ni-Catalyzed Cascade Cyclization-Kumada Alkyl-Alkyl Cross-Coupling", *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8405-8410.

- R. Soler-Yanes, M. Guisán-Ceinos, E. Buñuel, Diego J. Cárdenas, "Nickel-Catalyzed Kumada Coupling of Benzyl Chlorides and Vinylogous Derivatives", *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6625-6629.

Asimismo, hay un manuscrito en preparación correspondiente al trabajo desarrollado en la tercera sección del apartado **Resultados y Discusión**, acerca de acoplamientos catalizados por Ni entre electrófilos propargílicos y nucleófilos alquílicos.

## ***ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS***



Ac	acetilo
acac	acetilacetonato
Anal.	análisis
aprox.	aproximadamente
Ar	arilo
BBN	9-borabicyclo(3.3.1)nonano
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo
box	bisoxazolina
bpy	2,2'-bipiridina
Bn	bencilo
Boc	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
c	cuartete
Calc.	calculado
cod	ciclooctadieno
COSY	espectroscopia de correlación
CV	voltamperometría cíclica
Cy	ciclohexilo
d	doblete
DAE	dialiléter
DCM	diclorometano

DEPT	ampliación sin distorsión por transferencia de polarización
DFT	teoría del funcional de la densidad
DMA	dimetilacetamida
DMB	2,3-dimetil-1,3-butadieno
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano
dppf	1,2-bis(difenilfosfino)ferroceno
$E_a$	energía de activación
<i>ee</i>	exceso enantiomérico
EI	impacto electrónico
EPR	resonancia paramagnética electrónica
equiv.	equivalente
ESI	ionización por electrospray
Et	etilo
ET	estado de transición
etc.	etcétera
FAB	bombardeo con átomos rápidos
Fc	ferroceno
GC	cromatografía de gases
GD	grupo dirigente



h	hora
HMBC	correlación heteronuclear a múltiples enlaces
HMQC	correlación heteronuclear múltiple cuántica
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
IMes	1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-imidazolio
<i>i</i> Pr	isopropilo
<i>J</i>	constante de acoplamiento (RMN)
<i>k</i>	constante de velocidad de reacción
K	constante de equilibrio
L	ligando
M	molaridad
<i>m</i>	meta
m	multiplete
Me	metilo
min	minutos
mol	mol
MS	espectrometría de masas
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
NOESY	espectroscopia de efecto nuclear Overhauser
<i>o</i>	orto
OAc	acetato
OBz	benzoato

OTs	tosilato
<i>p</i>	para
Phen	fenantrolina
PEPPSI-IPr	[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridilo)
Ph	fenilo
Py	piridina
Pybox	piridil-bisoxazolina
Pymox	piridil-monooxazolina
quint	quintuplete
Rdto.	rendimiento
<i>r.d.</i>	relación diastereomérica
<i>r.e.</i>	relación enantiomérica
RMN	resonancia magnética nuclear
RuPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo
s	singlete
sext	sextuplete
sept	septete
S <sub>N</sub> 2	sustitución nucleófila bimolecular
SOMO	orbital molecular ocupado por un solo electrón
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
<sup>t</sup> Bu	<i>terc</i> -butilo

TEMPO	(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil)oxilo
TLC	cromatografía en capa fina
TM	tamiz molecular
TMEDA	tetrametiletildiamina
TMS	trimetilsililo
THF	tetrahidrofurano
TIPS	triisopropilsililo
tpy	terpiridina
tpy'	4,4',4''-tri- <i>terc</i> -butilterpiridina
UV	ultravioleta-visible
v	velocidad



## ***INTRODUCCIÓN***



## 1. Introducción

En los últimos años, las reacciones de acoplamiento cruzado entre electrófilos orgánicos y nucleófilos organometálicos catalizadas por metales de transición siguen experimentando un enorme avance.<sup>1</sup> Por un lado, se están desarrollando sistemas catalíticos que permiten la compatibilidad con gran variedad de grupos funcionales. Por otro lado, los métodos de síntesis de reactivos organometálicos funcionalizados también están experimentando un importante progreso.<sup>2</sup> Todo esto hace de este tipo de reacciones una poderosa herramienta para la formación de enlaces  $\sigma$  C-C de manera altamente eficaz, accediendo así a moléculas complejas a partir de fragmentos simples.

Esto queda patente en la proliferación de áreas en las que estas reacciones juegan un papel fundamental, como son el área de química médica, productos naturales, procesos industriales, química supramolecular y ciencia de los materiales.<sup>3</sup> Además, la importancia de esta metodología queda reflejada en el premio Nobel de Química de 2010 que fue concedido a R. Heck, E. Negishi y A. Suzuki por su enorme contribución en los acoplamientos cruzados catalizados por Pd.

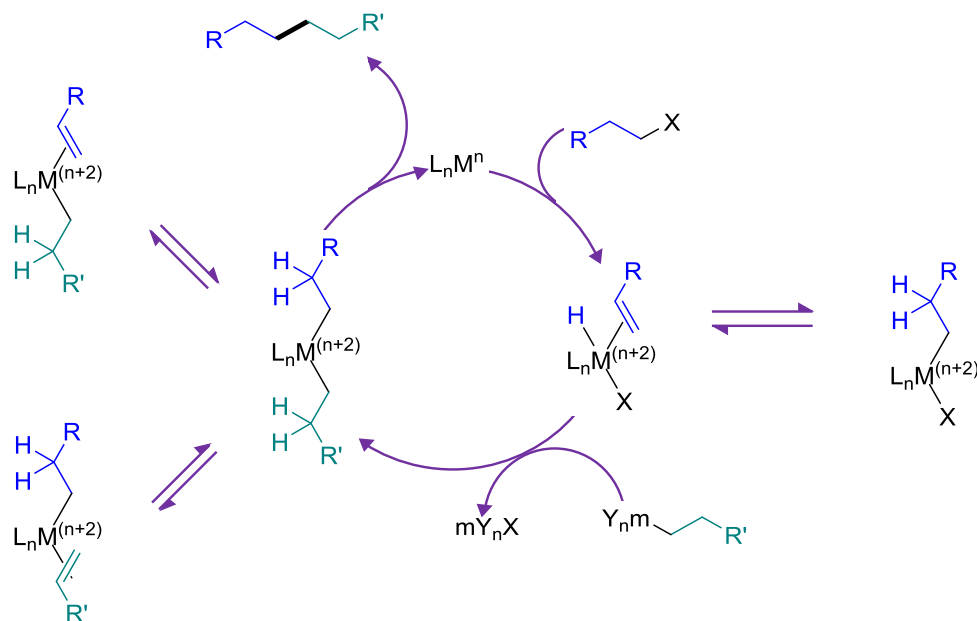
Sin embargo, en el caso particular de las transformaciones donde se emplean haloalcanos como electrófilos y reactivos de alquilmetal como nucleófilos la reacción presenta diversos problemas:<sup>4</sup> una mayor dificultad para la adición oxidante del electrófilo al catalizador, la posible  $\beta$ -eliminación de H en los intermedios alquil-metal que intervienen en el proceso y la lenta eliminación reductora que involucra C(sp<sup>3</sup>). El **Esquema 1** recoge el mecanismo general para estos procesos.

<sup>1</sup> *Metal-catalysed Cross-coupling Reactions*, (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, 1998.

<sup>2</sup> [a] *Handbook of Functionalized Organometallics: Applications in Synthesis*, (Ed.: P. Knochel), Wiley-VCH: Weinheim, 2005.; [b] P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 4302-4320.; [c] F. M. Piller, P. Appukkuttan, A. Gavryushin, M. Helm, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 6802-6806.

<sup>3</sup> S. Xu, E. H. Kim, A. Wei, E. Negishi, *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2014**, 15, 44201-44224.

<sup>4</sup> D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3018-3020.



Esquema 1

Con el fin de evitar estos problemas numerosas investigaciones se han focalizado en la búsqueda de sistemas catalíticos eficientes para este tipo de procesos, empleando metales como Pd,<sup>5</sup> Cu,<sup>6</sup> Co,<sup>7</sup> Fe<sup>8</sup> o Ni.<sup>9</sup> De todos ellos, el Ni indudablemente ha demostrado ser muy superior a la hora de llevar a cabo estos acoplamientos de manera eficaz. Su éxito viene dado por la serie de propiedades que reúne:<sup>10</sup> su bajo potencial de ionización facilita la adición oxidante; los enlaces C-M son suficientemente débiles, y su afinidad electrónica es lo suficientemente alta para permitir la eliminación reductora; tiene tendencia a formar complejos plano-cuadrados, y a generar complejos pentacoordinados para permitir la inserción; tiene la habilidad de adoptar diferentes estados de oxidación (entre 0 y +4) a lo largo del ciclo catalítico; y además es más económico.

El empleo de Ni en reacciones de acoplamiento cruzado ha revelado nuevos mecanismos, muchos de los cuales involucran intermediarios radicalicos. Esto incrementa enormemente el potencial de estas reacciones, como veremos más adelante.

Otro aspecto relevante en relación al empleo de metales de transición de la primera serie en reacciones de acoplamiento cruzado tiene que ver con el tipo de nucleófilo que se puede utilizar. Los primeros acoplamientos empleaban organomagnesianos y

<sup>5</sup> R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417-1492.

<sup>6</sup> S. Thapa, B. Shrestha, S. K. Gurung, R. Giri, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4816-4827.

<sup>7</sup> G. Cahiez, A. Moyeux, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435-1462.

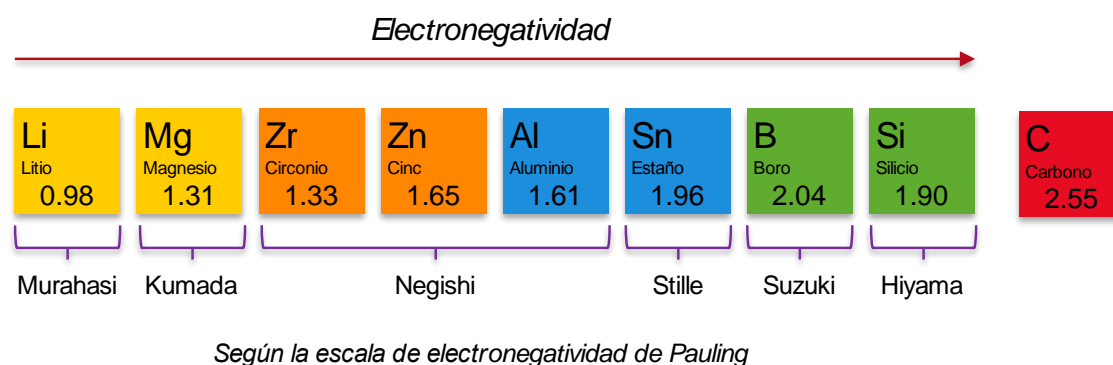
<sup>8</sup> E. Nakamura, T. Hatakeyama, S. Ito, K. Ishizuka, L. Ilies, M. Nakamura, **2013**. *Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Organic Reactions. Vol. 83, cap.1, 1-210.

<sup>9</sup> X. Hu, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1867-1886.

<sup>10</sup> A. Klein, Y. H. Budnikova, O. G. Sinyashin, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692(15)*, 3156-3166.



organolíticos, los cuales presentaban una baja compatibilidad con grupos funcionales. Posteriormente se han ido desarrollando reactivos basados en elementos más electronegativos, que dieron lugar a nucleófilos de menor basicidad permitiendo de esta manera ampliar la generalidad de las reacciones (**Figura 1**). Aun así el empleo de reactivos organometálicos de Li y Mg resulta más conveniente en términos de accesibilidad sintética, por lo que es beneficioso el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos que permitan usar estos nucleófilos en presencia de grupos funcionales.



**Figura 1**

En la introducción de esta tesis se expondrán, en primer lugar y con carácter general, los avances más relevantes en los acoplamientos cruzados  $C(sp^3)-C(sp^3)$  catalizados por Ni. A continuación se concretarán los estudios relativos a electrófilos bencílicos, alílicos y propargílicos, ya que una parte sustancial de esta memoria recoge los resultados derivados del empleo de estos sustratos en particular.

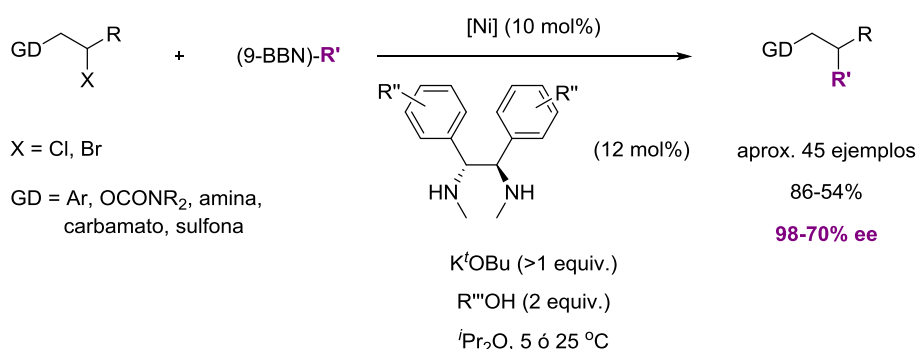
### 1.1 Acoplamientos alquilo-alquilo catalizados por Ni.

El acoplamiento cruzado entre dos fragmentos de naturaleza alquílica supone uno de los mayores retos dentro de este tipo de química. Los intermedios alquil-metal que intervienen a lo largo de todo el ciclo catalítico son susceptibles de  $\beta$ -eliminar H dando lugar a la formación de alquenos derivados. Estos a su vez pueden sufrir una re-inserción de la especie M-H y posterior eliminación reductora C-H para dar lugar a los correspondientes derivados deshalogenados. Todas estas transformaciones paralelas juegan en detrimento de un acoplamiento cruzado eficiente.

Aunque el uso de ligandos fuertemente dadores y con elevado impedimento estérico (trialquilfosfinas y NHC) ha permitido el desarrollo de acoplamientos de haloalcanos

catalizados por Pd,<sup>11</sup> el diseño de sistemas catalíticos basados en Ni ha logrado evitar los procesos no deseados y ha conducido a métodos de acoplamiento más eficaces, tanto en reacciones de tipo Suzuki o Negishi como de tipo Kumada.

En este sentido, destacan los trabajos de Fu y colaboradores sobre reacciones de tipo Suzuki empleando organoboranos como nucleófilos. Ligandos de tipo diamina han hecho posible el acoplamiento de bromuros, yoduros y cloruros alquílicos no activados.<sup>12</sup> Además, aprovechando la quiralidad de dichos ligandos, se han desarrollado las versiones asimétricas de estos procesos, consiguiendo acoplar de manera enantioconvergente bromuros homobencílicos,<sup>13</sup> halohidrinacetas,<sup>14</sup> cloruros de  $\alpha$ -arilaminoalquilo<sup>15</sup> y carbamatos, sulfonamidas y sulfonas<sup>16</sup> (**Esquema 2**).



### Esquema 2

Más recientemente este grupo de investigación ha conseguido llevar a cabo estos procesos sobre  $\gamma$ -cloroamidas,<sup>17</sup> prescindiendo por primera vez de un grupo director en  $\alpha$  al grupo saliente. Además, empleando un nucleófilo que incluye un alqueno en su estructura, han logrado la preparación de los productos que resultan de la formación de dos enlaces C-C, uno de los cuales origina un ciclo, e incorporan un nuevo estereocentro (**Esquema 3**).<sup>18</sup> Esto se consigue gracias a que después de la transmetalación se produce una inserción migratoria previa a la adición oxidante del bromuro alquílico. Con el sistema catalítico diseñado consiguen el control de los dos

<sup>11</sup> [a] J. H. Kirchhoff, C. Dai, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2025-2027.; [b] M. R. Netherton, Chaoyang Dai, K. Neuschütz, G C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10099-10100.; [c] N. Hadei, E. Assen, B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3805-3807.

<sup>12</sup> [a] Z. Lu, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 6676–6678.; [b] B. Saito, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 9602–9603.

<sup>13</sup> B. Saito, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6694-6695.

<sup>14</sup> N. A. Owston, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11908-11909.

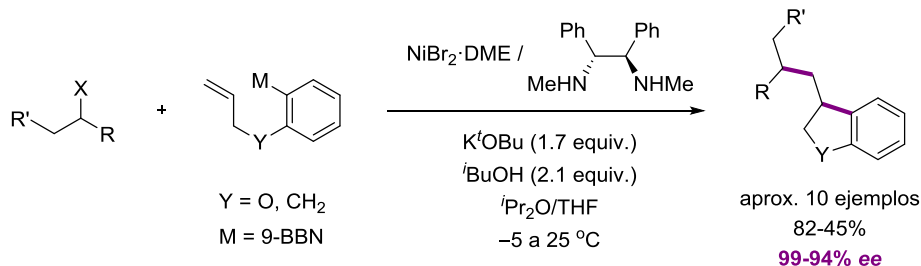
<sup>15</sup> Z. Lu, A. Wilsily, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8154-8157.

<sup>16</sup> A. Wilsily, F. Tramutola, N. A. Owston, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5794-5797.

<sup>17</sup> S. L. Zultanski, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15362-15364.

<sup>18</sup> H. Cong, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3788-3791.

estereocentros formados, el procedente de acoplar un haluro de alquilo racémico y el formado tras la inserción migratoria.



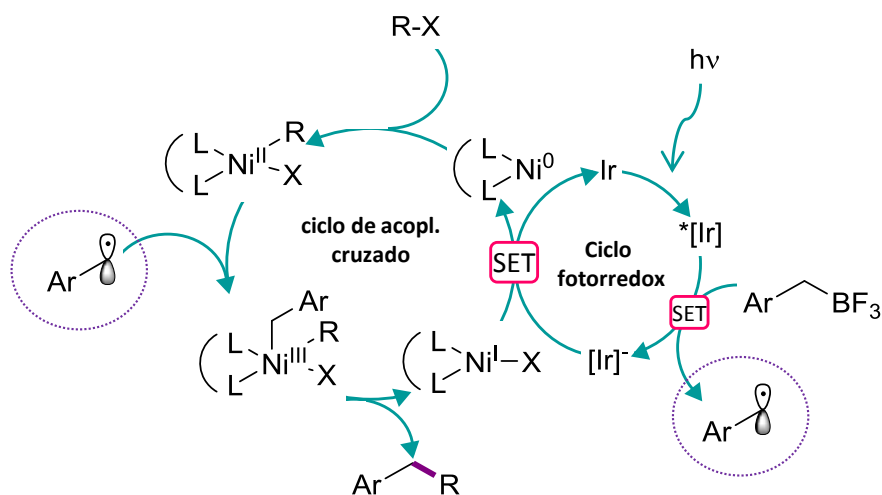
Esquema 3

Se propone un ciclo catalítico Ni(I)/Ni(III) para las reacciones de acoplamiento cruzado entre haluros de alquilo y alquil boranos, el cual implicaría tres etapas: transmetalación, adición oxidante y eliminación reductora. En el grupo de Yao Fu se ha realizado un estudio mecanístico que apoya esta hipótesis.<sup>19</sup> La transmetalación, propuesta como la etapa limitante de la velocidad, se caracteriza por presentar una barrera que resulta accesible gracias al empleo de un sistema de tipo <sup>t</sup>BuOK/<sup>t</sup>BuOH como aditivo que formaría una sal de borato, la cual sería el agente de transmetalación. La adición oxidante tendría lugar a través de un mecanismo radicalico. La posibilidad de un ciclo catalítico Ni(0)/Ni(II) se descarta debido a la elevada energía de activación en la eliminación reductora de las especies de dialquilniquel(II).

Molander y colaboradores han desarrollado una estrategia mecanística distinta basada en el empleo de un catalizador fotorredox de Ir en tándem con un catalizador de Ni (**Esquema 4**). Así, la transmetalación tiene lugar a través de un proceso de transferencia monoeléctronica (SET) lo que reduce considerablemente el coste energético de esta etapa, permitiendo así llevar a cabo la reacción en condiciones muy suaves y emplear alquilboranos secundarios.<sup>20</sup>

<sup>19</sup> Z. Li, Y.-Y. Jiang, Y. Fu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4345-4357.

<sup>20</sup> [a] D. N. Primer, I. Karakaya, J. C. Tellis, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2195-2198. [b] J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, *Science* **2014**, *345*, 433-436.



Esquema 4

Recientemente, el grupo de Gandelman ha conseguido acoplar 1-halo-1-fluoroalcanos con alquilboranos empleando también ligandos de tipo diamina.<sup>21</sup> Basándose en resultados todavía preliminares, han descrito el proceso en su versión enantioselectiva, si bien con rendimientos bajos (<40%).

En cuanto a reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Negishi el grupo de Knochel ha sido pionero en el acoplamiento de haluros de alquilo con reactivos de dialquilzinc catalizados por Ni, empleando como electrófilos haluros de alquilo que contienen insaturaciones en su estructura.<sup>22</sup> De acuerdo con el trabajo previo de Yamamoto,<sup>23</sup> se propone un mecanismo de tipo Ni(0)/Ni(II) en el que la eliminación reductora estaría promovida por la coordinación de una olefina deficiente en electrones a la especie de dialquilyniquel(II) (**Esquema 5**).

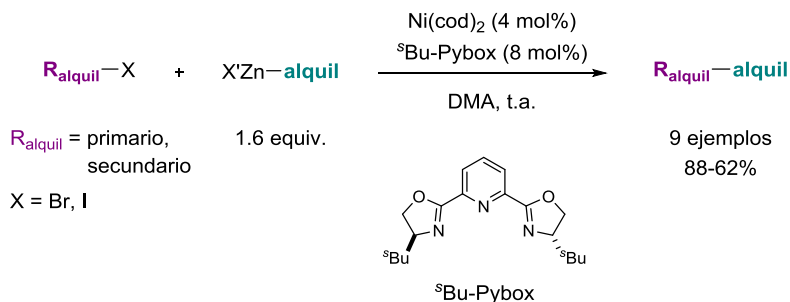
<sup>21</sup> X. Jiang, S. Sakthivel, K. Kulbitski, G. Nisnevich, M. Gandelman, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9548–9551.

<sup>22</sup> A. Devasagayaraj, T. Stüdemann, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2723–2725.

<sup>23</sup> T. Yamamoto, A. Yamamoto, S. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3350–3359.



El grupo de Fu también ha hecho importantes aportaciones en este tipo de acoplamientos. Empleando ligandos de tipo Pybox consiguieron acoplar por primera vez haluros alquílicos secundarios con haluros de alquilzinc (**Esquema 7**).<sup>26</sup>



**Esquema 7**

Recientemente han extendido esta reacción a haluros alquílicos secundarios con grupos perfluoroalquilados como sustituyentes.<sup>27</sup> Utilizando estos ligandos lograron también llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado de manera enantioselectiva sobre  $\alpha$ -bromoamidas,<sup>28</sup> bromuros bencílicos,<sup>29</sup> cloruros alílicos,<sup>30</sup> y electrófilos propargílicos.<sup>31</sup> Este último tipo de sustrato también lo emplearon en la versión asimétrica de acoplamiento cruzado alquilo-arilo catalizado por Ni,<sup>32</sup> reacción que tomaron como modelo para el profundo estudio mecanístico realizado recientemente<sup>33</sup> y que será discutido en el correspondiente apartado de esta introducción. Por otra parte, Fu y colaboradores sugieren que el empleo de ligandos de tipo Pybox evita los procesos de  $\beta$ -eliminación por saturación de la esfera de coordinación del Ni dada su naturaleza tridentada. Sin embargo, para llevar a cabo el acoplamiento cruzado sobre bromuros bencílicos secundarios empleando haluros de alquilzinc secundarios como nucleófilos fue necesario el empleo de un derivado bidentado de tipo isoquinolin-oxazolina como ligando (**Esquema 8, A**).<sup>34</sup> Los procesos de  $\beta$ -eliminación están presentes en esta reacción, y ese es el motivo de que esté limitada al uso de reactivos de alquilzinc secundarios cíclicos simétricos. Estos intermedios de  $\beta$ -eliminación están en rápido equilibrio con procesos de reinserción por lo que pueden evolucionar hacia la eliminación reductora C-C, tal como se deduce del experimento de deuteración que llevan a cabo (**Esquema 8, B**).

<sup>26</sup> J. S. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14726-14727.

<sup>27</sup> Y. Liang, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 9047-9051.

<sup>28</sup> C. Fischer, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4594-4595.

<sup>29</sup> F. O. Arp, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10482-10483.

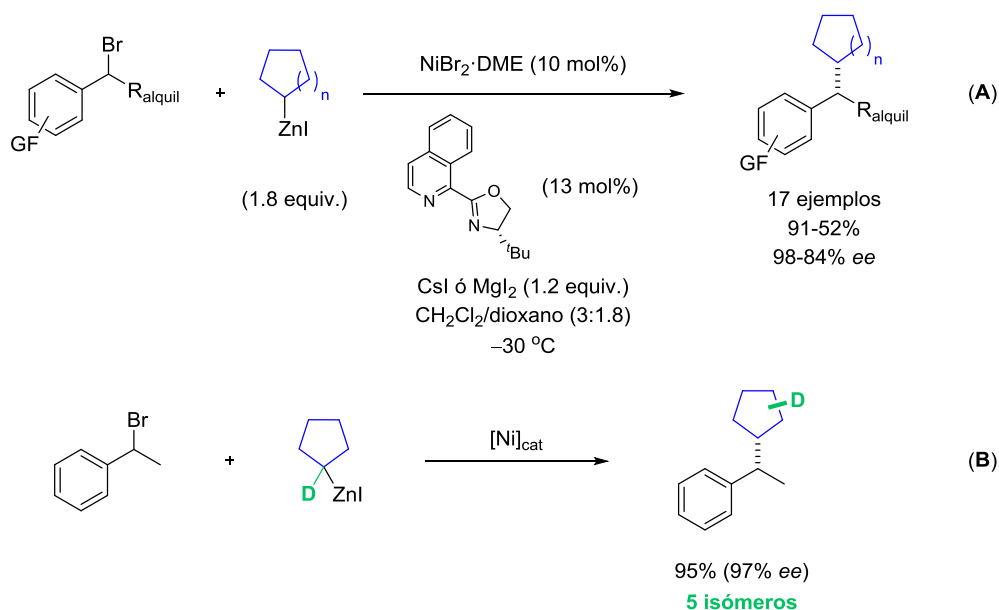
<sup>30</sup> S. Son, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2756-2757.

<sup>31</sup> S. W. Smith, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9334-9336.

<sup>32</sup> S. W. Smith, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12645-12647.

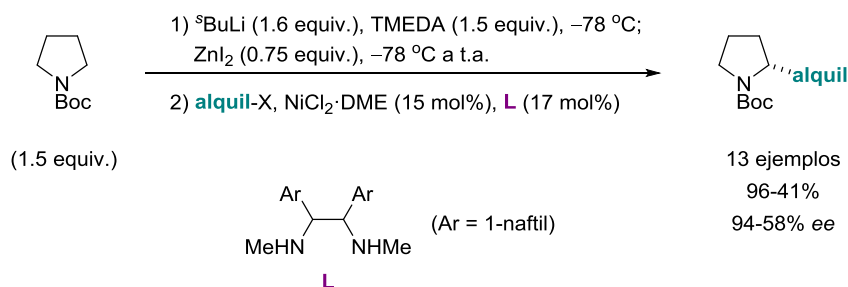
<sup>33</sup> N. D. Schley, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 16588-16593.

<sup>34</sup> J. T. Binder, C. J. Cordier, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17003-17006.



Esquema 8

Para el estudio de los acoplamientos cruzados alquilo-alquilo de tipo Negishi catalizados por Ni de haluros alquílicos quirales con nucleófilos racémicos fue necesario el empleo de otro ligando bidentado de tipo diamina (**Esquema 9**).<sup>35</sup>

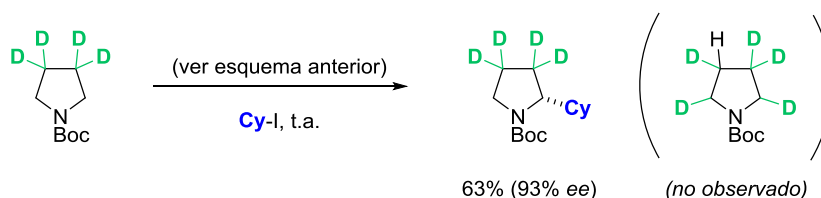


Esquema 9

Fu y colaboradores comprobaron que la reacción de un nucleófilo enantioenriquecido (configuracionalmente estable en las condiciones de reacción) con yodociclohexano en presencia de un ligando aquiral transcurría con una disminución del exceso enantiomérico del producto final con respecto al nucleófilo de partida. Cuando se lleva a cabo la reacción del nucleófilo racémico con el yodociclohexano en presencia un ligando 1,2-diamina enantiopura se obtiene un elevado exceso enantiomérico y se concluye que el origen de la enantioconvergencia no puede ser debida a una simple

<sup>35</sup> C. J. Cordier, R. J. Lundgren, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10946-10949.

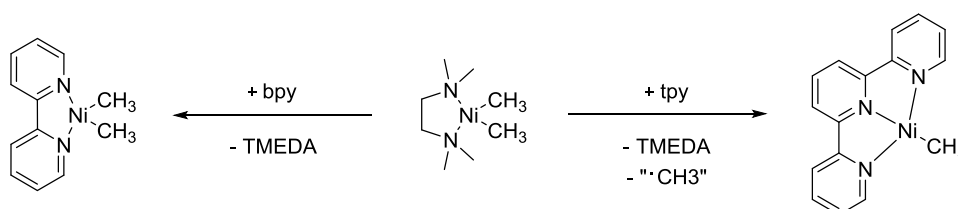
resolución cinética dinámica. Mediante un experimento de deuteración similar al mencionado anteriormente, también se descarta que la enantioselectividad derive de los procesos de  $\beta$ -eliminación/inserción de las especies de Ni intermedias (**Esquema 10**).



**Esquema 10**

El hecho de que la enantioselectividad en los acoplamientos asimétricos de haluros de alquilo racémicos se consiga mediante un proceso estereoconvergente podría explicarse por la reacción de ambos enantiómeros del electrófilo a través de un intermedio plano común. Esto estaría acorde con la hipótesis de que la adición oxidante transcurre en dos etapas involucrando una ruptura homolítica del enlace C-X.

El grupo de Vicic ha investigado exhaustivamente los mecanismos de las reacciones de acoplamiento alquilo-alquilo catalizadas por Ni. Este grupo eligió como objeto de estudio el sistema catalítico Ni/tpy que le había servido para acoplar haluros de alquilo con haluros de alquilzinc.<sup>36</sup> Se sintetizaron varios complejos Ni-tpy con el objetivo de identificar la especie activa en la catálisis. La adición del ligando tridentado a un complejo planocuadrado de dialquilníquel(II) daba lugar a la formación del complejo Ni(terpy)(CH<sub>3</sub>) y medio equivalente de etano, a diferencia de la adición de un ligando bidentado de tipo bpy en la que se produce un intercambio de ligando en la especie planocuadrada de dialquil-Ni(II) sin involucrar ningún otro proceso (**Esquema 11**). Esto sugiere que en el caso del ligando tridentado una coordinación adicional al centro metálico plano-cuadrado promueve la eliminación reductora.

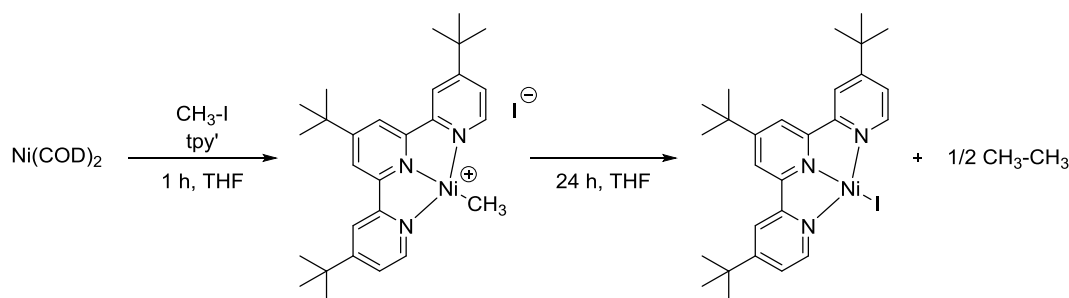


**Esquema 11**

<sup>36</sup> [a] G. D. Jones, C. McFarland, T. J. Anderson, D. A. Vicic, *Chem. Commun.* **2005**, 4211-4213.; [b] T. J. Anderson, G. D. Jones, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8100-8101 y corrección *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11113.

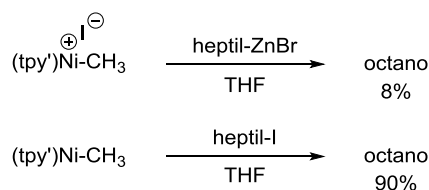


Se observó, además, que la reacción de  $\text{Ni(COD)}_2$  con el ligando  $\text{tpy}'$  en presencia de un haloalcano daba lugar a un complejo catiónico de  $\text{Ni(II)}$ . Dicho complejo evolucionaba con el tiempo al correspondiente haluro de  $\text{Ni(I)}$  (**Esquema 12**).



**Esquema 12**

El empleo de  $\text{tpy}'$  como ligando en lugar de  $\text{tpy}$  permitió aislar este complejo catiónico de  $\text{Ni(II)}$  y comprobar su ineficacia en la transmetalación seguida de eliminación reductora. Sin embargo, la reacción del complejo neutro de  $\text{Ni(I)}$  con un haluro de alquilo proporcionaba el producto de acoplamiento con un excelente rendimiento (**Esquema 13**), de manera que esta sería la especie catalítica activa.



**Esquema 13**

Vicic y colaboradores estudiaron también la estructura electrónica de dicha especie.<sup>37</sup> Así, mediante experimentos de EPR y UV observaron que el electrón desapareado de esta especie paramagnética se encuentra centrado en el ligando, lo que fue corroborado mediante cálculos DFT. Además el análisis por difracción de  $\text{R-X}$  reveló una geometría planocuadrada, característica de complejos  $d^8$  de  $\text{Ni}$ . Por tanto, la especie catalítica activa se aproximaría más a una especie de  $\text{Ni(II)}$  con un ligando anión radical que a una especie de  $\text{Ni(I)}$  (**Figura 2**).

<sup>37</sup> G. D. Jones, J. L. Martin, C. McFarland, O. R. Allen, R. E. Hall, A. D. Haley, R. J. Brandon, T. Konovalova, P. J. Desrochers, P. Pulay, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13175-13183.

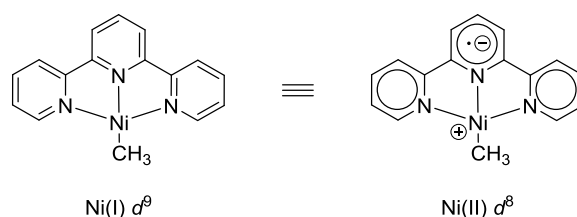
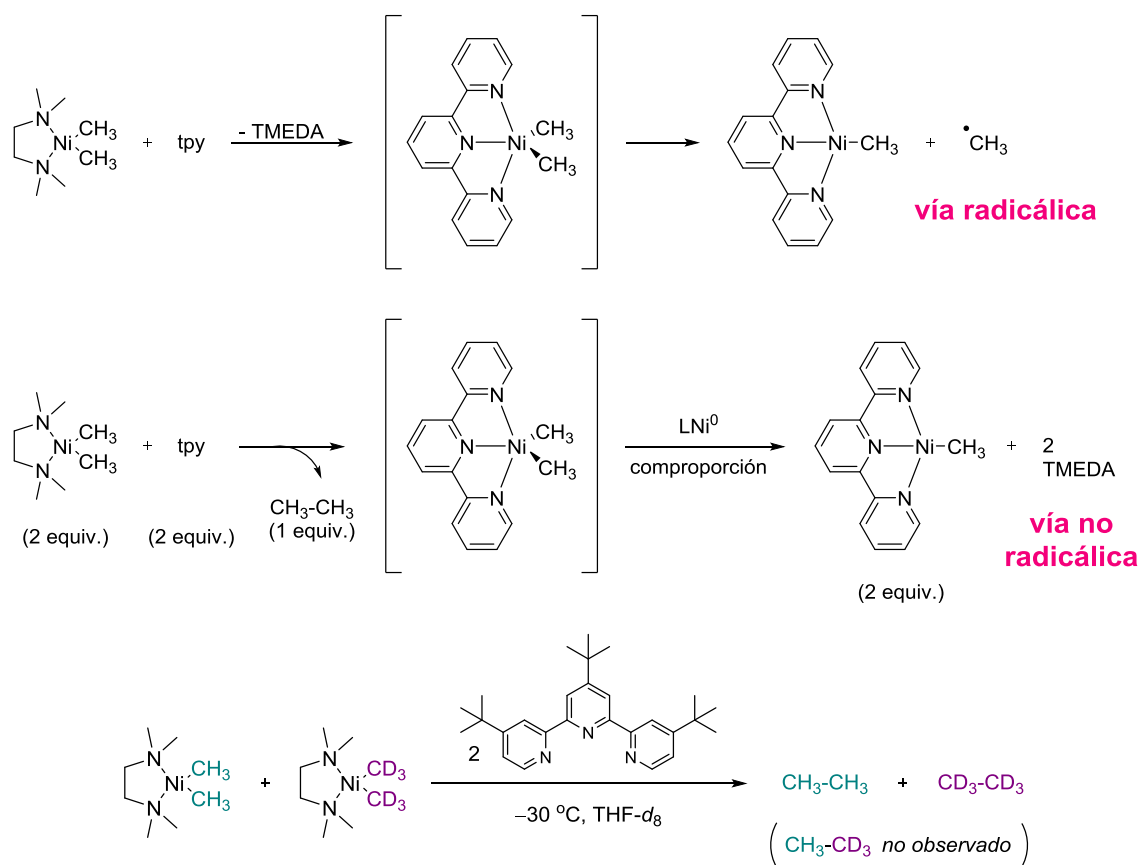


Figura 2

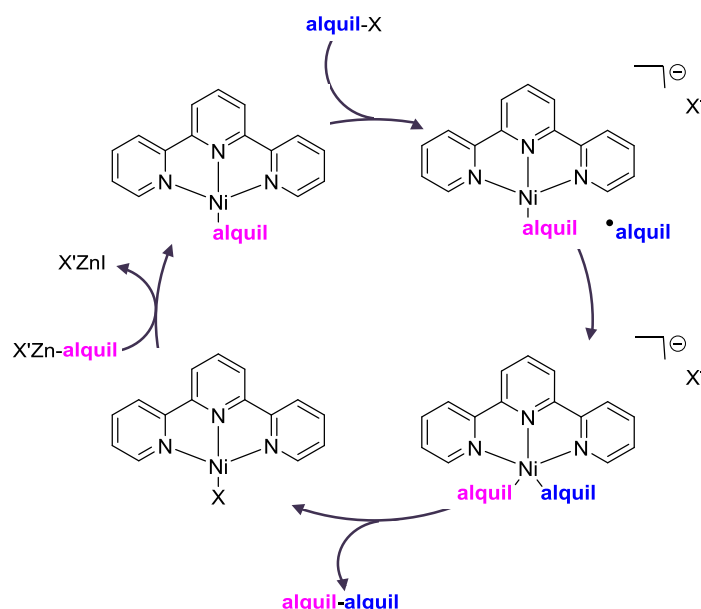
Además, mediante el diseño de experimentos de cruce, empleando complejos con sustituyentes marcados isotópicamente, pudieron concluir que la formación de las especies de Ni(I) tenía lugar por un mecanismo de comproporción (no radicalico) y no por un mecanismo disociativo (radicalico) o bimolecular (**Esquema 14**).



Esquema 14

Con todos estos datos, el grupo de Vicic plantea un mecanismo de tipo Ni(I)/Ni(III) para explicar el transcurso de las reacciones de acoplamiento cruzado que comienza por una transmetalación que genera una especie formal de alquilyniquel(I). Dicha especie es capaz de oxidarse en presencia de un haluro en un mecanismo de dos etapas que

involucra la ruptura homolítica del enlace C-I. La coordinación del radical genera una especie de dialquilníquel(III) que, por eliminación reductora, forma el enlace C-C regenerando la especie catalíticamente activa (**Esquema 15**).

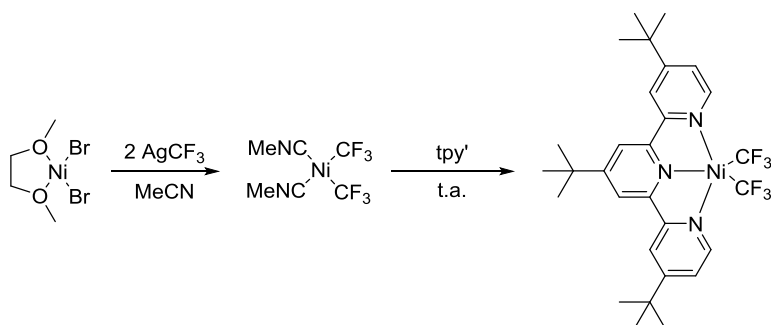


**Esquema 15**

Más recientemente, Vicić y colaboradores han realizado un estudio de los intermedios de Ni(II) y Ni(III),<sup>38</sup> empleando para ello grupos fluoroalquilo, en lugar de alquilo, con el propósito de aprovechar su capacidad estabilizadora de altos estados de oxidación en los metales.<sup>39</sup> De esta forma, al añadir un ligando tridentado de tipo tpy a una especie de difluoroalquilníquel(II) obtenían un complejo de Ni(II) pentacoordinado neutro, cuya geometría se determinó mediante análisis por difracción de R-X (**Esquema 16**).

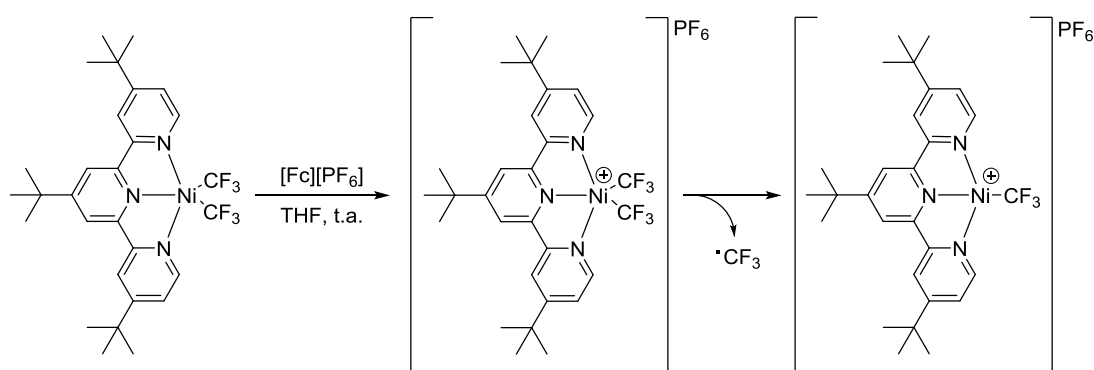
<sup>38</sup> C. Zhang, H. Wang, A. Klein, C. Biewer, K. Stirnat, Y. Yamaguchi, L. Xu, V. Gómez-Benítez, D. A. Vicić, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8141-8144.

<sup>39</sup> [a] D. Naumann, W. Tyrre, F. Trinius, W. Wessel, T. Roy, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *101*, 131-135.; [b] D. Naumann, T. Roy, K. F. Tebbe, W. Crump, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1555-1556.



Esquema 16

Esta especie se sometió a condiciones de oxidación química (**Esquema 17**), pero no se logró detectar la especie de Ni(III) ya que esta evolucionaba rápidamente hacia una especie de Ni(II) catiónica, presumiblemente por homólisis reductora del radical fluoroalquilo.



Esquema 17

No obstante, el intermedio de Ni(III) pudo detectarse mediante espectroelectroquímica EPR, mostrando un espectro que correspondería a un complejo de Ni con el electrón desapareado centrado en el metal. Los resultados de los cálculos del SOMO y de la densidad de spin concuerdan con los datos anteriores. Finalmente se consiguió aislar un complejo de Ni(III), mediante el empleo de  $[\text{C}_4\text{F}_8]$  como ligando quelante (**Figura 3**),<sup>40</sup> que fue caracterizado mediante análisis por difracción de R-X y experimentos EPR y CV. Este último experimento además sugiere que sería accesible una especie de Ni(IV).

<sup>40</sup> S. Yu, Y. Dudkina, H. Wang, K. V. Kholin, M. K. Kadirov, Y. H. Budnikova, D. A. Vicic, *Dalton Trans.* **2015**, Advance Article.

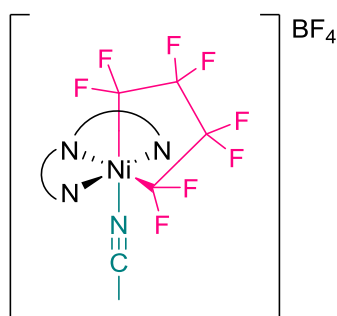


Figura 3

El grupo de Mirica también consiguió detectar especies de Ni(III) con ligandos nitrogenados tetradentados (**Figura 4**) mediante técnicas de ESI-MS y EPR.<sup>41</sup> Además probó que estas especies eran catalíticamente activas en reacciones de tipo Negishi y Kumada.

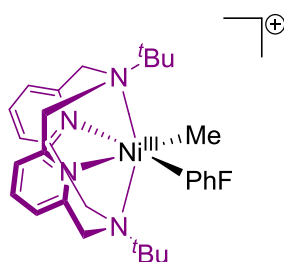


Figura 4

El grupo de Phillips realizó un estudio computacional sobre el ciclo catalítico propuesto por Vicić, representado en el **Esquema 15**, confirmando el mecanismo planteado.<sup>42</sup> La etapa limitante de la reacción sería la ruptura homolítica del enlace C-I, que corresponde a la primera de las dos etapas a través de las cuales transcurre la adición oxidante. También hallaron que la transmetalación sobre el complejo de (tpy)Ni(I)-I está ligeramente desfavorecida en términos de energía libre, aunque no lograron encontrar el estado de transición correspondiente.

X. Lin y colaboradores estudiaron computacionalmente la reacción de acoplamiento estereoconvergente de haluros bencílicos secundarios descrita por Fu en la que empleaban como catalizador un sistema Ni/pybox.<sup>43</sup> Dicho estudio, que incluía una comparación de la viabilidad de un ciclo de tipo Ni(0)/Ni(II) con respecto a la de un

<sup>41</sup> B. Zheng, F. Tang, J. Luo, J. W. Schultz, N. P. Rath, L. M. Mirica, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 6499-6504.

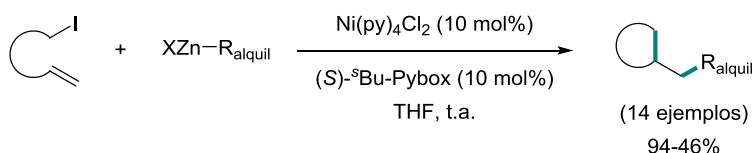
<sup>42</sup> X. Lin, D. L. Phillips, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3680-3688.

<sup>43</sup> X. Lin, J. Sun, Y. Xi, D. Lin, *Organometallics* **2011**, 30, 3284-3292.

ciclo de tipo Ni(I)/Ni(III), se decantó por este último como el mecanismo más plausible. Además, de acuerdo con los datos disponibles, la enantioselectividad vendría controlada por la diferencia de energía entre los estados de transición de las eliminaciones reductoras de los respectivos enantiómeros. Al contrario que en el sistema estudiado por Phillips, aquí la etapa limitante de la reacción sería la eliminación reductora.

El grupo de Z. Lin ha llevado a cabo un estudio computacional reciente en el que compara las reacciones acoplamiento C-C y C-B de haluros de alquilo catalizadas por Ni.<sup>44</sup> La reacción descrita por Fu,<sup>26</sup> de acoplamiento cruzado de haluros de alquilo desactivados con haluros de alquilzinc catalizados por Ni/pybox, se eligió como modelo para el estudio de las reacciones de acoplamiento C-C, tomando como base el ciclo de tipo Ni(I)/Ni(III) anteriormente propuesto. Se corroboró que la etapa limitante de la reacción sería la eliminación reductora, y se halló el estado de transición de la transmetalación, que resulta ser fácil y exergónica. Se estudiaron las dos etapas de las que consta la adición oxidante, que involucrarían especies de Ni(II) pentacoordinada y Ni(III) hexacoordinada respectivamente, y se constató que el proceso de  $\beta$ -eliminación sobre una especie de (tpy)Ni-Et es desfavorable. Al contrario de lo que había sugerido anteriormente Fu, este proceso resultaba también desfavorable sobre una especie de (bpy)Ni-Et. Este comportamiento contrasta con lo que se observa habitualmente para complejos plano-cuadrados de Ni(II). En el caso de Ni(I), la presencia de un electrón adicional eleva la energía del estado de transición que cabría esperar para la  $\beta$ -eliminación, de acuerdo con cálculos hechos en nuestro grupo.<sup>45</sup>

Los intermedios radicálicos generados en la adición oxidante de enlaces C-X sobre complejos de Ni permitieron a nuestro grupo de investigación desarrollar procesos en cascada consistentes en la ciclación radicalica de haluros de alquilo que contienen insaturaciones seguida del acoplamiento cruzado con bromuros de alquilzinc (**Esquema 18**).<sup>46</sup>



**Esquema 18**

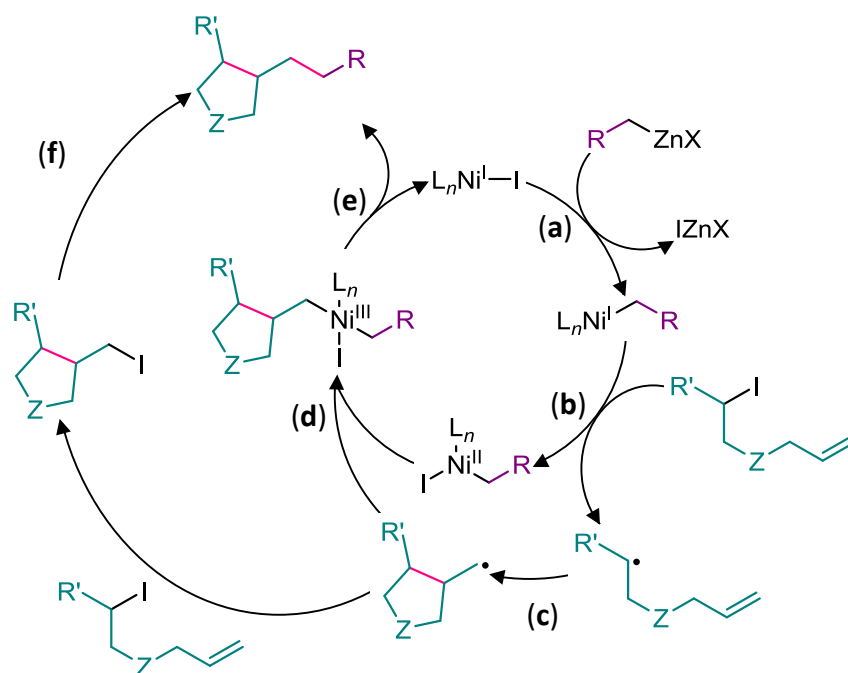
El mecanismo que se propuso para estas reacciones es el mostrado en el **Esquema 19**:

<sup>44</sup> M. S. Cheung, F. K. Sheong, T. B. Marder, Z. Lin, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 7480-7488.

<sup>26</sup> J. S. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14726-14727.

<sup>45</sup> Daniel Collado Sanz, resultados no publicados.

<sup>46</sup> V. B. Phapale, E. Buñuel, M. García-Iglesias, D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8790-8795.



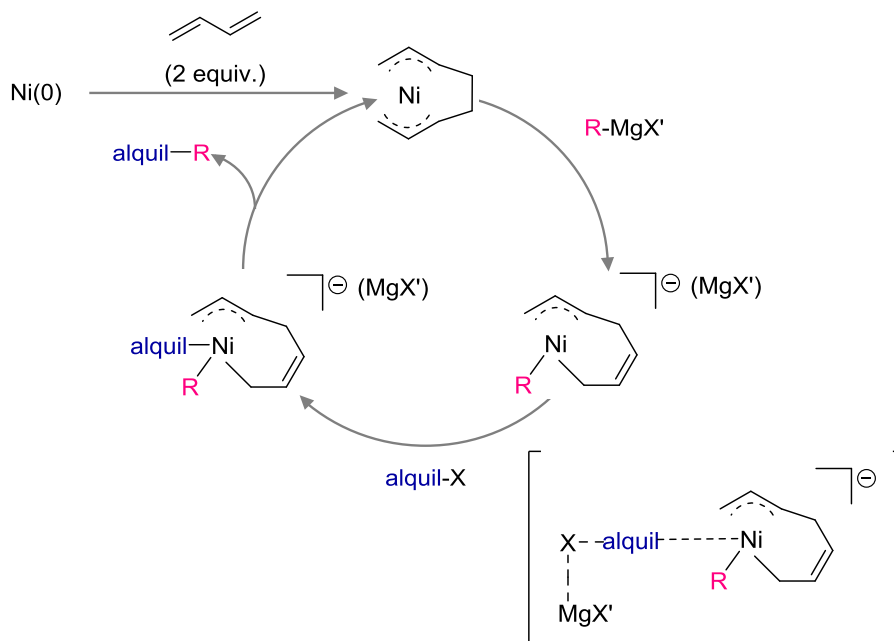
Esquema 19

El ciclo catalítico comienza con la transmetalación (a) desde el haluro de alquilzinc a un yoduro de Ni(I) para formar el intermedio de alquil-Ni(I), el cual activa el enlace alquil-X del electrófilo mediante su adición oxidante (b), formándose así el correspondiente radical alquílico derivado del sustrato, que sufre una rápida ciclación (c) para dar lugar al radical cíclico que colapsa con la especie de Ni(II) para formar la de Ni(III) (d) la cual mediante eliminación reductora conduce a la formación del producto y regeneración de la especie catalítica activa (e). Otra posible vía es que el radical cíclico abstraiga de nuevo un radical halógeno, y sea el nuevo haluro así formado el que dé lugar al acoplamiento cruzado con el alquilzinc (f).

En lo que respecta a reacciones de tipo Kumada, Kambe y colaboradores llevaron a cabo acoplamientos cruzados tanto de haluros como de tosilatos de alquilo con haluros de alquilmagnesio, empleando dienos como aditivos,<sup>47</sup> estrategia que empleó también en reacciones de tipo Negishi como mencionamos anteriormente. Propusieron que estas reacciones tendrían lugar a través de un mecanismo de tipo

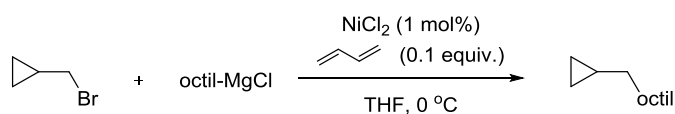
<sup>47</sup> [a] J. Terao, H. Watanabe, A. Ikumi, H. Kuniyasu, N. Kambe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4222-4223.; [b] S. P. Singh, J. Terao, N. Kambe, *Tetrahedron* **2009**, 50, 5644-5646.; [c] J. Terao, Y. Naitoh, H. Kuniyasu, N. Kambe, *Chem. Commun.* **2007**, 825-827.

Ni(II)/Ni(IV), en el que la transmetalación transcurriría antes de la adición oxidante, de manera que la especie que activa el enlace C-X sería un complejo aniónico de Ni(II) (**Esquema 20**).



**Esquema 20**

La adición oxidante tendría lugar mediante un mecanismo tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  no radicalico, lo que hace posible el empleo de tosilatos como electrófilos en estas reacciones (**Esquema 21**).



**Esquema 21**

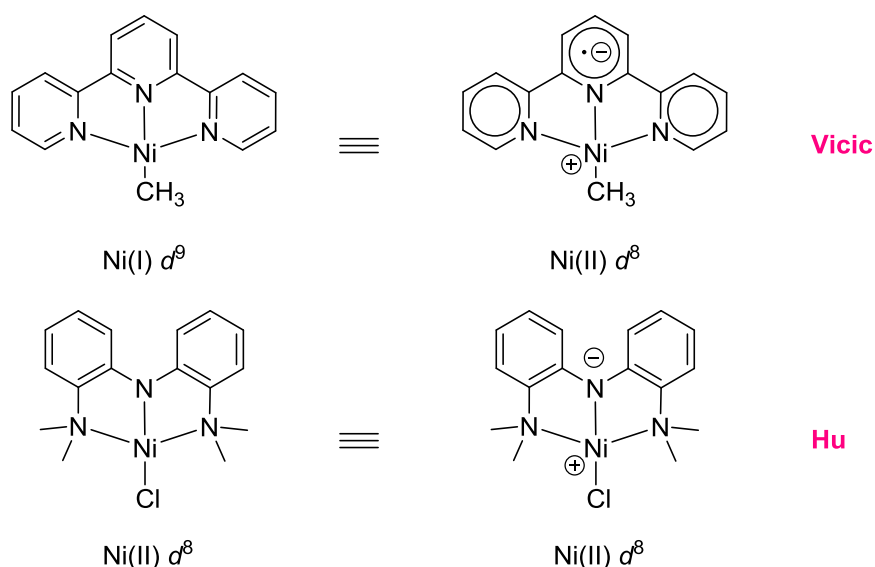
Fang y colaboradores estudiaron computacionalmente este mecanismo propuesto,<sup>48</sup> encontrando que la adición oxidante sería la etapa limitante de la reacción y que las interacciones alil-Mg son importantes a lo largo de todo el ciclo. Las posibles  $\beta$ -eliminaciones en el intermedio de  $\text{Ni(IV)}$  resultaban mucho más costosas en términos de energía que la eliminación reductora, lo que explicaría el hecho de que, a día de hoy, sea posible el acoplamiento de electrófilos secundarios en este tipo de reacciones

<sup>48</sup> G. A. Chass, E. A. B. Kantchev, D.-C. Fang, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2727-2729.



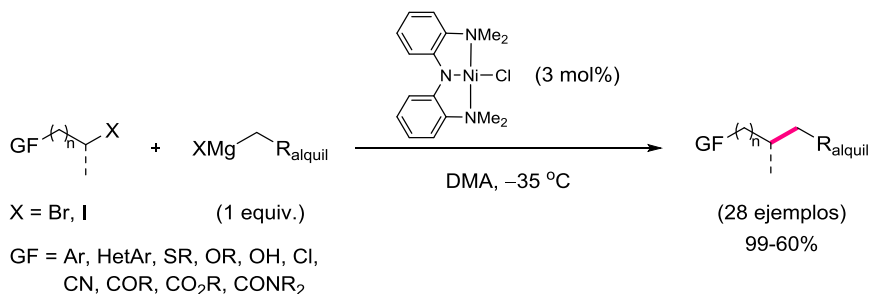
y sin embargo no lo sea el empleo de magnesianos alquílicos secundarios, ya que estos se isomerizan a la estructura lineal.

Un trabajo sobresaliente en este tipo de reacciones es el realizado por el grupo de Hu. Empleando un ligando N<sub>2</sub>N de tipo pinza forman complejos neutros de Ni(II) con ligandos puramente aniónicos que recordarían a la estructura electrónica propuesta por Vivic para complejos de Ni(I) con ligandos nitrogenados tridentados (**Figura 5**).



**Figura 5**

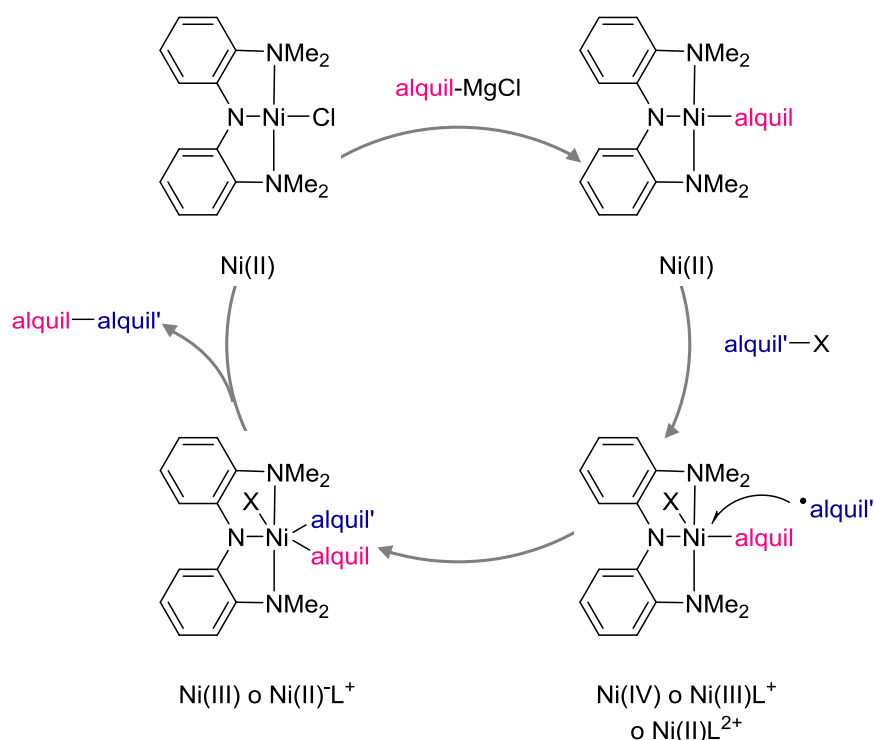
Con este sistema catalítico han conseguido excelentes resultados en los acoplamientos alquilo-alquilo de tipo Kumada, logrando extender la reacción a gran variedad de grupos funcionales (**Esquema 22**).<sup>49</sup>



**Esquema 22**

<sup>49</sup> [a] O. Vechorkin, X. L. Hu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 2937-2940.; [b] O. Vechorkin, Z. Csok, R. Scopelliti, X. L. Hu, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3889-3899.; [c] Z. Csok, O. Vechorkin, S. B. Harkins, R. Scopelliti, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8156-8157.

El mecanismo general propuesto, que se muestra en el **Esquema 23**, comprende una primera etapa de transmetalación, seguida de una adición oxidante de tipo radicalico en dos etapas, y termina con la formación del producto de acoplamiento cruzado mediante la eliminación reductora.



**Esquema 23**

Sin embargo, los estados de oxidación del metal en los complejos de Ni tras las dos etapas que comprende la adición oxidante no están muy claros. Se plantea que dichos complejos puedan contener Ni(III) y Ni(IV), pero a raíz del trabajo de Mindiola<sup>50</sup> no se descarta la posibilidad de que se trate de especies de Ni en estados de oxidación más bajos en las que el ligando deslocaliza la carga positiva actuando como una especie catión radical.<sup>51</sup> No obstante, se defiende la viabilidad de este ciclo catalítico propuesto ya que se consigue reproducir cada etapa en reacciones estequiométricas; en el estudio mecanístico se demuestra que las especies de haluro de Ni(II) y alquilníquel(II) son intermedios de la reacción; además, una vez completada la reacción, se aísla el complejo de alquilníquel(II). La adición oxidante tendría lugar a través de intermedios radicalicos, como prueban los experimentos con relojes

<sup>50</sup> D. Adhikari, S. Mossin, F. Basuli, J. C. Huffman, R. K. Szilagy, K. Meyer, D. J. Mindiola, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3676-3682.

<sup>51</sup> X. Hu, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1867-1886.

radicálicos y la diastereoselectividad en el acoplamiento de haluros de ciclohexilo sustituidos.<sup>52</sup> Los fenómenos de  $\beta$ -eliminación se evitan gracias a la estructura planocuadrada del complejo de Ni(II) sin vacantes de coordinación y a que estos procesos resultan termodinámicamente desfavorables,<sup>53</sup> conclusión fruto de los experimentos de isomerización e intercambio de olefinas realizados y de los cálculos DFT.

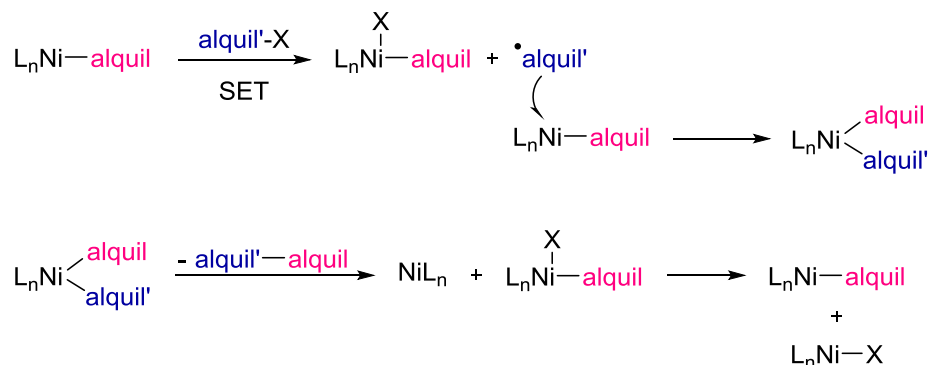
Más recientemente el grupo de Hu ha publicado un estudio mecanístico exhaustivo referido a este tipo de reacciones alquilo-alquilo de tipo Kumada catalizadas por el complejo de Ni con un ligando N<sub>2</sub>N.<sup>54</sup> En él se prueba que la activación del electrófilo transcurre a través de una adición oxidante bimetalica. Además, mediante experimentos de cinética y cálculos DFT se descarta la intervención de otras posibles vías de adición oxidante que también involucran radicales (**Esquema 24**).

<sup>52</sup> P. M. Pérez-García, T. Di Franco, A. Orsino, P. Ren, X. Hu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4286-4289.

<sup>53</sup> J. Breitenfeld, O. Vechorkin, C. Corminboeuf, R. Scopelliti, X. L. Hu, *Organometallics* **2010**, *29*, 3686-3689.

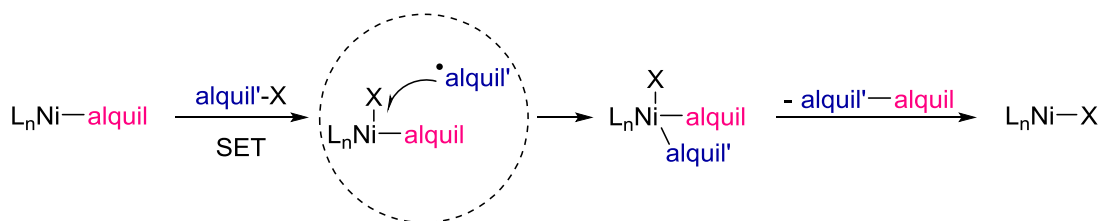
<sup>54</sup> J. Breitenfeld, J. Ruiz, M. D. Wodrich, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12004-12012.

A: Adición Oxidante Bimetálica

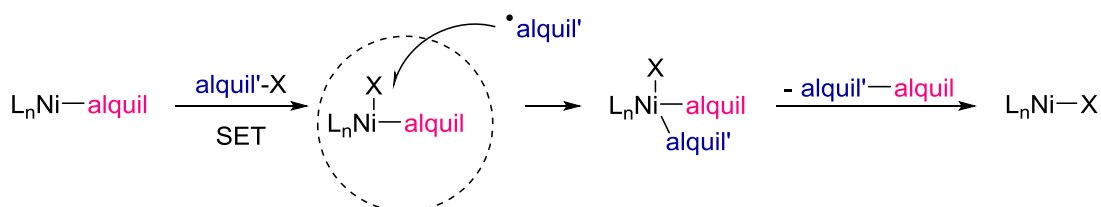


**DESCARTADOS:**

~~B~~: Adición oxidante dentro de la caja de disolvente



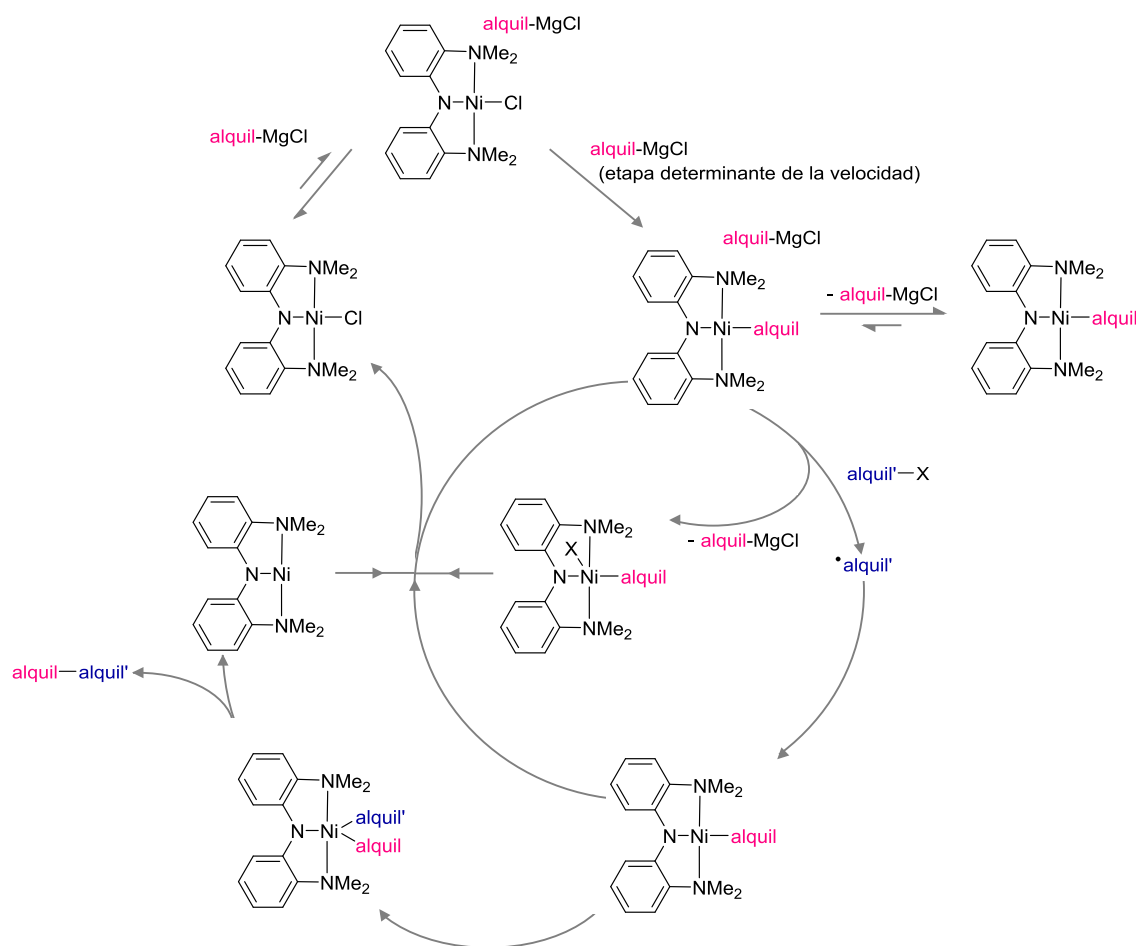
~~C~~: Adición oxidante con escape de la caja de disolvente



**Esquema 24**

De acuerdo con todos los datos obtenidos, parece que el complejo de  $(\text{N}_2\text{N})\text{Ni}-\text{R}$  se encontraría en la reacción como especie latente o inactiva. Sería necesaria la presencia de haluro de alquilmagnesio para la formación de la especie  $[(\text{N}_2\text{N})\text{Ni}-\text{R}](\text{R}'-\text{MgX})$ , la cual se mostraría como el complejo activo frente al electrófilo. Así, la formación de esta especie sería la etapa limitante del ciclo catalítico, en la que parece ser fundamental la asociación entre los átomos de N que contiene el ligando en el complejo catalítico y los iones  $\text{Mg}^{2+}$  del reactivo de Grignard. A través de experimentos de cruce se confirmaría que en esa especie  $[(\text{N}_2\text{N})\text{Ni}-\text{R}](\text{R}'-\text{MgX})$  los dos fragmentos alquilo no son equivalentes ni intercambiables. Los ensayos dirigidos al estudio de la cinética de la reacción revelaron una cinética de orden dos respecto al reactivo de organomagnesio, de orden uno respecto al Ni y de orden cero respecto al haluro de

alquilo. Esto último evidencia que la adición oxidante tendría lugar tras la transmetalación. La especie de  $(N_2N)Ni-X$  correspondería al estado de reposo catalítico. Así, Hu y colaboradores propusieron el ciclo catalítico que se muestra en el **Esquema 25**:



**Esquema 25**

Anteriormente, el grupo de Mirica había detectado mediante experimentos EPR la presencia de dos especies de Ni(III) formadas tras la adición de un yodoalcano a un complejo de Ni(II) (**Figura 6**).<sup>41</sup> Esto apoya la tesis de Hu en cuanto a la adición oxidante bimetálica.

<sup>41</sup> B. Zheng, F. Tang, J. Luo, J. W. Schultz, N. P. Rath, L. M. Mirica, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6499-6504.



### Figura 6

secundarios.<sup>55</sup>



### Figura 7

grupo de Hu recurre al empleo de ligandos tipo pinza hemilábiles (**Figura 7, b**).<sup>56</sup> La ventaja del empleo de estos ligandos en este tipo de reacciones frente al empleo de ligandos tipo pinza tridentados es que permite llevar a cabo la reacción en condiciones mucho más suaves. El origen de este incremento de reactividad se debería a la disociación del ligando amino lábil previa a la activación del haluro de alquilo.

Negishi. Por medio de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos

<sup>55</sup> P. Ren, O. Vechorkin, K. Allmen, R. Scopelliti, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7084-7095.

<sup>56</sup> P. M. Pérez-García, P. Ren, R. Scopelliti, X. Hu, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1164-1171.

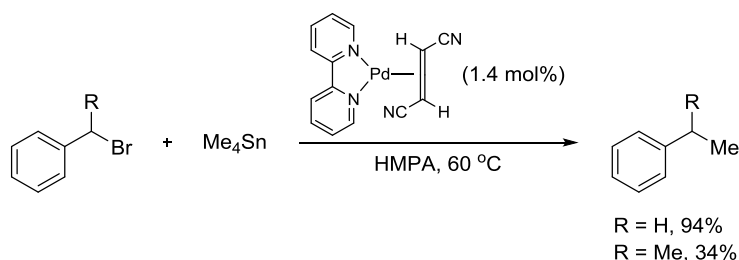
basados en Ni se consigue formar uno (o varios) enlaces  $C(sp^3)-C(sp^3)$  de manera muy eficiente y en presencia de gran variedad de grupos funcionales sin que estos se vean afectados. Estos procesos se están extendiendo a sus versiones enantioselectivas con excelentes resultados. Sin embargo, a día de hoy, el esclarecimiento de los mecanismos por los que transcurren estos procesos sigue constituyendo uno de los mayores retos en este campo.

### 1.2 Acoplamientos catalizados por Ni entre electrófilos bencílicos y alílicos y nucleófilos alquílicos.

El enfoque que se adopta ante los acoplamientos alquilo-alquilo de electrófilos activados, como son los de tipo bencílico y alílico, resulta ligeramente diferente. Esto es debido a que en estos casos particulares hay que tener en cuenta que, en función del sustrato y de las condiciones empleadas, es posible llevar a cabo la reacción con nucleófilos suficientemente fuertes prescindiendo de catalizador. No obstante, este procedimiento se muestra considerablemente limitado por su incompatibilidad con grupos funcionales que presenten reactividad frente a dichos nucleófilos. Además, los electrófilos bencílicos y alílicos secundarios son susceptibles de sufrir procesos de eliminación en presencia de tales nucleófilos. Por eso es necesario el desarrollo de sistemas catalíticos eficientes que hagan prevalecer la reacción de formación de los enlaces C-C sobre otras reacciones paralelas y permitan llevar a cabo los acoplamientos en condiciones suaves de reacción y a baja temperatura, ampliando de esta manera el alcance de la reacción. Sin embargo, en este sentido aún quedan por resolver algunos problemas asociados a estos procesos catalíticos, tales como los relativos a la presencia de especies alquil-metal intermedias y a la eliminación reductora alquilo-alquilo.

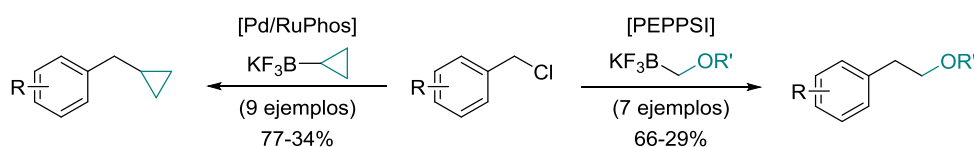
No son muchos los trabajos focalizados en el acoplamiento cruzado de electrófilos bencílicos y reactivos de alquilmetal catalizado por metales de transición. Zipp y colaboradores acoplaron un bromuro bencílico primario y otro secundario, sin ninguna sustitución adicional en el anillo aromático, con alquilestannanos empleando un complejo de (bis)piridinofumaronitrilo de Pd(0) como catalizador (**Esquema 26**).<sup>57</sup>

<sup>57</sup> R. Sustmann, J. Lau, M. Zipp, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5207-5210.



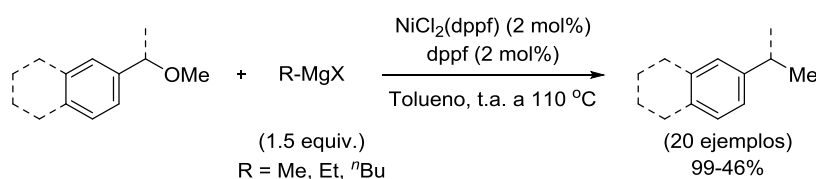
Esquema 26

También, empleando Pd como metal y RuPhos y PEPPSI como ligandos, en el grupo de Molander se consiguió acoplar de manera eficiente cloruros bencílicos primarios con ciclopropil- y alcoximetiltrifluoroboratos (**Esquema 27**).<sup>58</sup> Aunque en este caso hay que subrayar que este método se encuentra muy limitado con respecto a la naturaleza de los electrófilos y nucleófilos.



Esquema 27

En cuanto a acoplamientos cruzados de electrófilos bencílicos catalizados por Ni, Shi y colaboradores llevaron a cabo el acoplamiento de éteres bencílicos y reactivos de Grignard empleando fosfinas bidentadas como ligandos (**Esquema 28**).<sup>59</sup>



Esquema 28

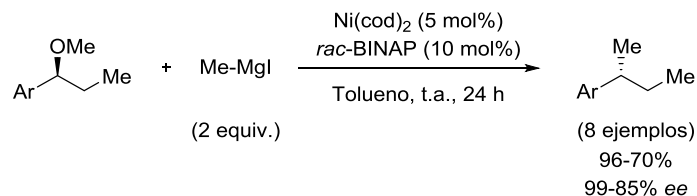
La adición oxidante de enlaces C-O sobre complejos de Ni transcurre a través de un mecanismo de tipo polar en la que no intervienen intermedios radicálicos. Esta estrategia permitió al grupo de Jarvo desarrollar procesos estereoespecíficos con

<sup>58</sup> V. Colombel, F. Rombouts, D. Oehrich, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2966-2970.

<sup>59</sup> B. T. Guan, S. K. Xiang, B. Q. Wang, Z. P. Sun, Y. Wang, K. Q. Zhao, Z. J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3268-3269.

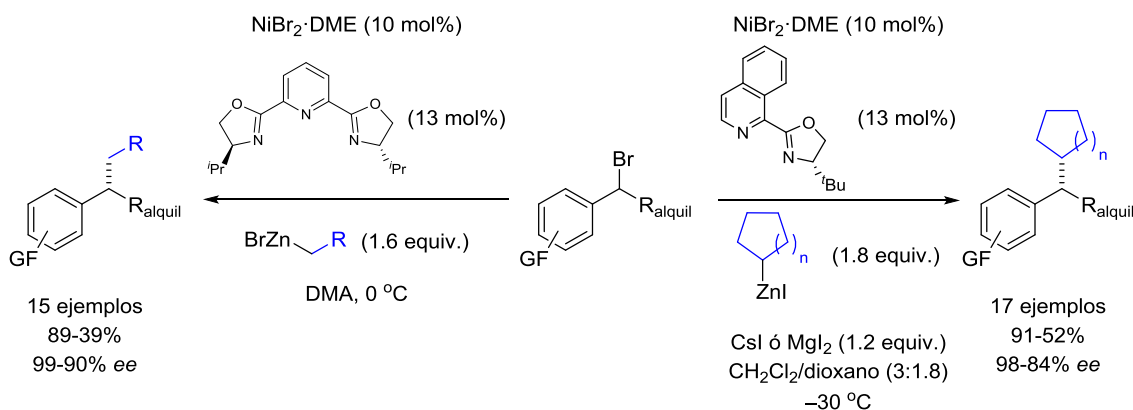


yoduros de metil magnesio (**Esquema 29**),<sup>60</sup> extendiéndola también al empleo de reactivos de dimetilzinc.<sup>61</sup>



**Esquema 29**

En reacciones de tipo Negishi sobresale el trabajo del grupo de Fu en el que, de manera enantioselectiva, se acoplan haluros bencílicos secundarios con haluros de alquilzinc primarios y secundarios empleando ligandos de tipo Pybox29 y Pymox34 respectivamente (**Esquema 30**).



**Esquema 30**

En general, cuando se emplean sustratos alílicos no simétricos como electrófilos se presenta una dificultad adicional en el acoplamiento, ya que la reacción puede dar lugar a dos diferentes regioisómeros: el producto de acoplamiento que proviene de la reacción en posición  $\alpha$  y el que resulta de la reacción en posición  $\gamma$ . Adicionalmente, en

<sup>60</sup> [a] M. A. Greene, I. M. Yonova, F. J. Williams, E. R. Jarvo, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4293-4296.; [b] B. L. H. Taylor, E. C. Swift, J. D. Waetzig, E. R. Jarvo, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 389-391.

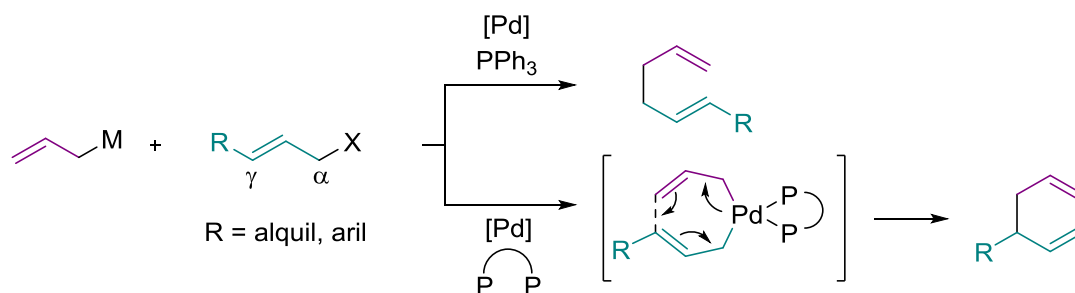
<sup>61</sup> H. M. Wisniewska, E. C. Swift, E. R. Jarvo, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9083-9090.

<sup>29</sup> F. O. Arp, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10482-10483.

<sup>34</sup> J. T. Binder, C. J. Cordier, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17003-17006.

el caso de que la reacción genere un nuevo centro estereogénico se vuelve a plantear el reto de encontrar la forma de ejercer un control sobre su figuración absoluta.

El Pd ha sido ampliamente utilizado para el acoplamiento cruzado de este tipo de sustratos. Los acoplamientos alilo-alilo, para los que se ha empleado reactivos de alilboronato como nucleófilos,<sup>62</sup> dan lugar a la formación de 1,5-dienos, los cuales son de gran interés desde el punto de vista sintético. La regioselectividad en este proceso puede modularse en función del ligando empleado (**Esquema 31**).<sup>63</sup> Para los acoplamientos alilo-alquilo, que transcurren regioselectivamente en posición  $\alpha$ , se ha recurrido al uso de otros nucleófilos no organometálicos.<sup>64</sup>



**Esquema 31**

El Cu ha sido también muy empleado para los acoplamientos sobre sustratos alílicos, no sólo en acoplamientos alilo-alilo con reactivos de alilmagnesio como nucleófilos,<sup>65</sup> sino también en acoplamientos alilo-alquilo, para los que se ha usado reactivos de alquilborano,<sup>66</sup> alquil-litio,<sup>67</sup> alquilmagnesio<sup>68</sup> y dialquilzinc.<sup>69</sup> Estos procesos

<sup>62</sup> [a] E. F. Flegeau, U. Schneider, S. Kobayashi, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12247-12254.; [b] P. Zhang, L. A. Brozek, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10686-10688.; [c] P. Zhang, H. Le, R. E. Kyne, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9716-9719.; [d] L. A. Brozek, M. J. Ardolino, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16778-16781.; [e] M. J. Ardolino, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7092-7100.

<sup>63</sup> [a] M. J. Ardolino, J. P. Morken, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6409-6413. [b] M. Méndez, J. M. Cuerva, E. Gómez-Bengoa, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3620-3628.

<sup>64</sup> [a] B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2944.; [b] A. Pfaltz, W. J. Drury, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5723-5726.; [c] B. M. Trost, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 185-194.

<sup>65</sup> [a] A. Yanagisawa, N. Nomura, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 6017-6028.; [b] V. Hornillos, M. Pérez, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2140-2143.

<sup>66</sup> [a] Y. Shido, M. Yoshida, M. Tanabe, H. Ohmiya, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18573-18576.; [b] Y. Yasuda, K. Nagao, Y. Shido, S. Mori, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9666-9670.

<sup>67</sup> [a] S. F. Pizzolato, M. Giannerini, P. H. Bos, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8142-8145.; [b] M. Pérez, M. Fañanás-Mastral, P. H. Bos, A. Rudolph, S. R. Harutyunyan, B. L. Feringa, *Nature Chemistry* **2011**, *3*, 377-381.

<sup>68</sup> [a] H. K. Cotton, J. Norinder, J. E. Backvall, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5632-5640.; [b] A. Alexakis, C. Malan, L. Lea, C. Benhaim, X. Fournieux, *Synlett* **2001**, 927-930.; [c] A. Alexakis, K. Croset, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4147-4149.; [d] K. T. Croset, D. Polet, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2426-2428. [e] C. A.

transcurren regioselectivamente en posición  $\gamma$ , y los ligandos empleados son aquellos de tipo fosfina, fosforamiditos y NHC, consiguiéndose buenos excesos enantioméricos en las versiones asimétricas. No obstante, la variedad de electrófilos funcionalizados está muy limitada y todavía más en el caso de los nucleófilos.

Se han descrito muy pocos ejemplos de acoplamientos alilo-alquilo catalizados por Fe,<sup>70</sup> que se han realizado empleando reactivos de Grignard como electrófilos, dando productos de acoplamiento en posición  $\alpha$ . El aspecto más restrictivo en estos casos resulta ser la incompatibilidad del sistema catalítico con la presencia de grupos funcionales.

Los escasos trabajos descritos sobre reacciones de electrófilos alílicos catalizadas por Ni también empleaban reactivos de alquilmagnesio.<sup>71</sup> El acoplamiento tenía lugar en posición  $\alpha$  y se comportaba de manera enantioselectiva, sobre electrófilos alílicos secundarios cíclicos, en presencia de ligandos de tipo fosfina quirales ópticamente puros. El alcance de la reacción se mostraba, a todas luces, muy limitado. Sin embargo, Fu y colaboradores consiguieron ampliar la compatibilidad con grupos funcionales mediante el empleo de haluros de alquilzinc como electrófilos para la reacción de acoplamiento cruzado asimétrica sobre cloruros alílicos secundarios, en las que utilizaron ligandos de tipo Pybox (**Esquema 32**).<sup>30</sup>

---

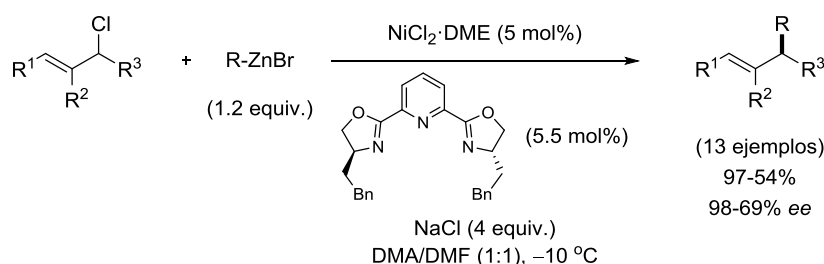
Falciola, K. T. Croset, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5995-5998.; [f] K. T. Croset, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7375-7378.; [g] C. A. Falciola, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2619-2622.; [h] A. W. van Zijl, F. López, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2558-2563.; [i] K. Geurts, S. P. Fletcher, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15572-15573.; [j] F. López, A. W. van Zijl, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2006**, 409-411.; [k] S. Tominaga, Y. Oi, T. Kato, D. K. An, S. Okamoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5585-5588.

<sup>69</sup> [a] A. W. van Zijl, L. A. Arnold, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 413-420.; [b] F. Badalassi, P. Crotti, F. Macchia, M. Pineschi, A. Arnold, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7795-7798.; [c] W. J. Shi, L. X. Wang, X. Fu, S. F. Zhu, Q. L. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3867-3872.; [d] A. O. Larsen, W. Leu, C. N. Oberhuber, J. E. Campbell, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11130-11131. [e] J. J. van Veldhuisen, J. E. Campbell, R. E. Guidici, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877-6882. [f] M. A. Kacprzynski, T. L. May, S. A. Kazane, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4554-4558.

<sup>70</sup> [a] A. Yanagisawa, N. Nomura, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 513-514.; [b] A. Yanagisawa, N. Nomura, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6017-6028.; [c] A. S. K. Hashmi, G. Szeimies, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1075-1089.

<sup>71</sup> [a] G. Consiglio, F. Morandini, O. Piccolo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 112-114.; [b] G. Consiglio, F. Morandini, O. Piccolo, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1846-1847. [c] E. Gómez-Bengoa, N. M. Heron, M. T. Didiuk, C. A. Luchaco, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7649-7650.; [d] G. Consiglio, A. Indolese, *Organometallics* **1991**, *10*, 3425-3427.; [e] A. F. Indolese, G. Consiglio, *Organometallics* **1994**, *13*, 2230-2234.

<sup>30</sup> S. Son, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2756-2757.

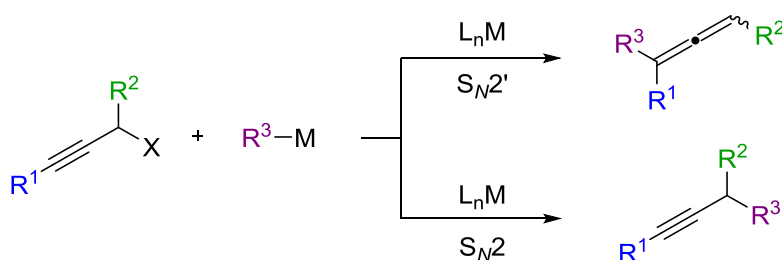
**Esquema 32**

En definitiva podemos decir que aún están por desarrollarse sistemas catalíticos que permitan el empleo de sustratos bencílicos y alílicos y reactivos nucleófilos estructuralmente más complejos y funcionalizados. Además para el caso de los electrófilos alílicos sería conveniente ampliar la reactividad en posición  $\alpha$  de forma que se acceda a una regioquímica complementaria a la que ofrecen los sistemas catalíticos basados en Cu, metal que actualmente domina en este campo.

### 1.3 Acoplamientos catalizados por Ni entre electrófilos propargílicos y nucleófilos alquílicos.

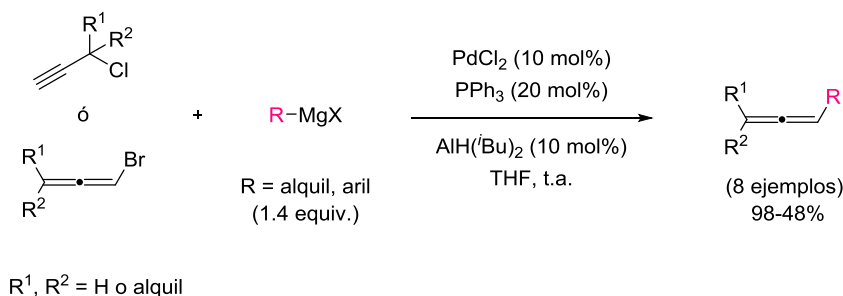
La reacción entre reactivos organometálicos y sustratos propargílicos, al igual que sucedía con los electrófilos bencílicos y alílicos anteriormente mencionados, puede darse en ausencia de catalizador en determinadas condiciones, pero la presencia de grupos funcionales e hidrógenos ácidos daría lugar a reacciones paralelas no deseadas. Además estos sustratos presentan dos posiciones reactivas frente a la especie nucleófila (**Esquema 33**): la que da lugar a un proceso de tipo  $S_N2$  para generar un alquino como producto y la que produce un proceso de tipo  $S_N2'$  originando el regioisómero alénico.

Por todo esto es importante el desarrollo de sistemas catalíticos eficientes que permitan el acoplamiento entre nucleófilos alquílicos y electrófilos propargílicos compatible con la presencia de grupos funcionales y de forma regiocontrolada.

**Esquema 33**

Por otro lado, los alenos constituyen una unidad estructural muy frecuente en síntesis orgánica y han demostrado ser intermediarios muy versátiles para la preparación de compuestos biológicamente activos y materiales moleculares.<sup>72</sup> Es conveniente el desarrollo de reacciones eficaces que permitan la síntesis de estas estructuras a partir de precursores fácilmente accesibles. Una posible estrategia consiste en el acoplamiento cruzado catalizado por metales a partir de un sustrato propargílico, siempre que sea posible efectuarlo de manera regioselectiva hacia la formación del producto alénico.

En este sentido, el grupo de Linstumelle trabajó en el acoplamiento de haluros propargílicos o alénicos con reactivos de alquil y arilmagnesio catalizado por Pd, obteniendo así alenos trisustituídos (**Esquema 34**).<sup>73</sup>



**Esquema 34**

Los demás trabajos que emplean Pd como catalizador se han basado en acoplamientos con nucleófilos arílicos, alquénílicos y alquínílicos.<sup>74</sup>

También se han empleado sistemas basados en los cupratos de Gilman para la síntesis de alenos a partir de sustratos propargílicos y reactivos de Grignard con cantidades catalíticas de Cu.<sup>75</sup> Este metal, además, ha catalizado alquilaciones asimétricas de fosfatos propargílicos enantioenriquecidos con reactivos de alquilborano,<sup>76</sup> logrando transferir la quiralidad del centro al eje formado. Se observó la formación de

<sup>72</sup> R. K. Neff, D. E. Frantz, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 519-528.

<sup>73</sup> T. Jeffery-Luong, G. Linstumelle, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 5019-5020.

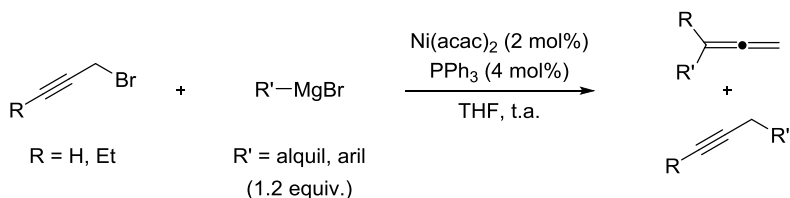
<sup>74</sup> [a] M. Yoshida, M. Hayashi, K. Shishido, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1643-1646.; [b] M. Yoshida, H. Ueda, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6705-6708.; [c] D. Girard, S. Broussous, O. Provot, J.D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6022-6026.; [d] R. Riveiros, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Synthesis* **2007**, 3595-3598.; [e] M. Yoshida, T. Okada, K. Shishido, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6996-7002.; [f] G. A. Molander, E. M. Sommers, S. R. Baker, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1563-1568.

<sup>75</sup> [a] I. Marek, P. Mangeney, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5499-5502.; [b] A. Alexakis, I. Marek, P. Mangeney, J. F. Normant, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8042-8047.

<sup>76</sup> [a] H. Ohmiya, U. Yokobori, Y. Makida, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6312-6315.; [b] M. R. Uehling, S. T. Marionni, G. Lalic, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 362-365.

cloroalenos a partir de la reacción de dicloruros propargílicos y reactivos de alquilzinc<sup>77</sup> o alquilmagnesio.<sup>78</sup> Otras investigaciones se han desarrollado en torno a la síntesis de  $\alpha$ -alenoles a partir de epóxidos acetilénicos y reactivos de alquil-litio, alquilzinc y alquilmagnesio.<sup>79</sup> También se ha empleado Fe en este tipo de reacciones entre epóxidos propargílicos y reactivos de Grignard.<sup>80</sup>

Son muy escasos los trabajos que emplean Ni como catalizador de estos procesos. Li y Gau han llevado a cabo acoplamientos de reactivos de organomagnesio y bromuros propargílicos primarios usando Ni y un ligando de tipo fosfina,<sup>81</sup> obteniendo en muchos casos mezclas de producto alénico y propargílico (**Esquema 35**). También acoplaron reactivos de organotitanio con haluros propargílicos catalizados por un sistema Ni-fosfina.<sup>82</sup> Estudiaron los efectos de la sustitución en electrófilo y nucleófilo sobre la regioselectividad de la reacción, que en estos casos en particular, se dirige mayoritariamente hacia la formación del producto alénico.



**Esquema 35**

Las investigaciones del grupo de Fu sobre las reacciones de haluros propargílicos catalizadas por Ni son sobresalientes. Desarrollaron un sistema catalítico con el que fueron capaces de acoplar haluros propargílicos con reactivos de alquilzinc para obtener el producto de acoplamiento cruzado en posición propargílica, siendo así pioneros en el acoplamiento de tipo Negishi catalizado por Ni de electrófilos secundarios con nucleófilos secundarios (**Esquema 36, A**).<sup>31</sup>

<sup>77</sup> M. A. Schade, S. Yamada, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 4232-4237.

<sup>78</sup> H. Li, D. Muller, L. Guenee, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5880-5883.

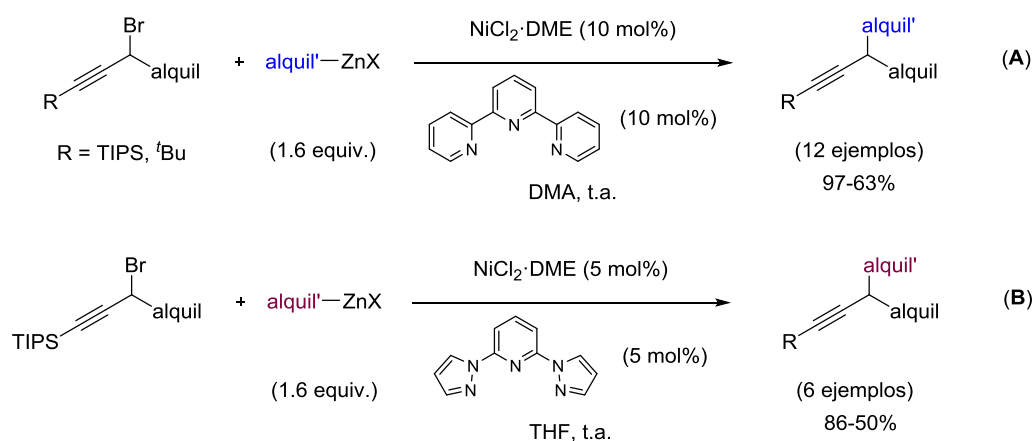
<sup>79</sup> [a] P. R. Ortiz-deMontellano, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 709-710.; [b] F. Bertozzi, P. Crotti, F. Macchia, M. Pineschi, A. Arnold, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4893-4896.; [c] J. Li, W. Kong, C. Fu, S. Ma, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5104-5106.

<sup>80</sup> A. Fürstner, M. Méndez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5355-5357.

<sup>81</sup> Q. H. Li, H. M. Gau, *Synlett* **2012**, 23, 747-750.

<sup>82</sup> Q. H. Li, J.W. Liao, Y. L. Huang, R.T. Chianga, H. M. Gau, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 7634-7642.

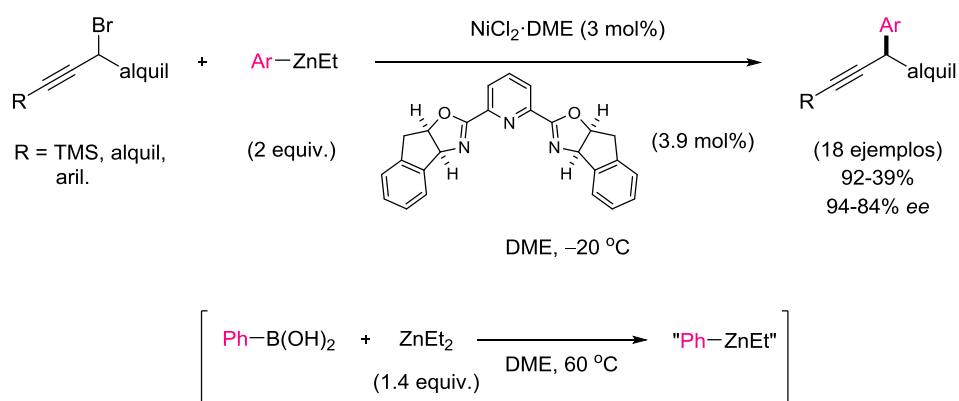
<sup>31</sup> S. W. Smith, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9334-9336.



Esquema 36

Sin embargo este sistema presentaba algunas limitaciones. Si reemplazaban el grupo TIPS por otro menos voluminoso o por un grupo alquílico el rendimiento disminuía considerablemente aumentando la cantidad de producto de homoacoplamiento del electrófilo. Para el acoplamiento de nucleófilos más impedidos que el ciclohexilo o isopropilo tuvieron que modificar el ligando empleado (**Esquema 36, B**).

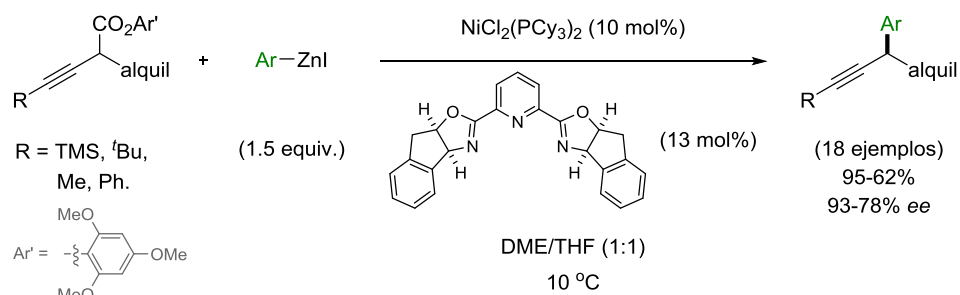
También lograron llevar a cabo el proceso de manera estereoconvergente usando para ello reactivos de arilzinc generados mediante la reacción de dietilzinc y ácidos arilborónicos y empleando un ligando de tipo Pybox (**Esquema 37**).<sup>83</sup>



Esquema 37

Extendieron la reacción a electrófilos propargílicos que contenían carbonatos como grupo saliente, para lo cual fue necesario modificar las condiciones de reacción (**Esquema 38**).<sup>84</sup>

<sup>83</sup> S. W. Smith, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12645-12647.

**Esquema 38**

Cabe señalar que sólo usando este tipo de electrófilos como sustratos observaron la formación de aleno como producto de acoplamiento, y esto ocurría cuando el resto alquílico que se encuentra en posición propargílica era voluminoso. En los trabajos en los que empleaban haluros propargílicos como electrófilos de partida no se detectó en ningún caso el producto de acoplamiento cruzado alénico, independientemente de la naturaleza y el tamaño de los sustituyentes empleados tanto en el sustrato como en el nucleófilo.

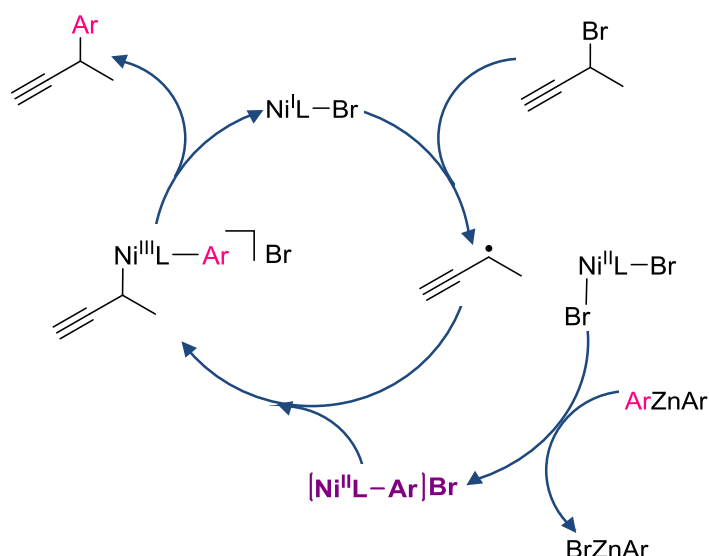
Con el objetivo de racionalizar estos procesos, Fu y colaboradores llevaron a cabo una profunda investigación mecanística,<sup>33</sup> tomando como modelo la reacción entre haluros propargílicos y reactivos de arilzinc.<sup>83</sup> Como fruto de este estudio propusieron un ciclo catalítico en el que la adición oxidante tendría lugar a través de un mecanismo bimetalico (**Esquema 39**).

<sup>84</sup> A. J. Oelke, J. Sun, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2966-2969.

<sup>33</sup> N. D. Schley, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16588-16593.

<sup>83</sup> S. W. Smith, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12645-12647.





Esquema 39

Mediante experimentos estequiométricos comprobaron que la especie  $\text{LNi(I)-Br}$  (y no  $\text{LNi(I)-Ar}$ ) actuaría como iniciador radicalico, dando lugar al radical propargílico (que puede ser atrapado en presencia de TEMPO) y una especie de  $\text{LNi(II)Br}_2$  (identificada por espectroscopía UV). Mediante espectroscopía UV corroboraron también que la especie  $\text{LNi(I)-Br}$  sufriría más rápidamente la reacción con el haluro propargílico que una reacción de transmetalación con el reactivo de diarilzinc, y que esta transmetalación tendría lugar sobre la especie  $\text{LNi(II)Br}_2$ . El radical propargílico formado tras la ruptura homolítica C-Br colapsaría con una especie de  $[\text{LNi(II)-Ar}]\text{Br}$  la cual constituiría el estado de reposo catalítico durante la reacción, lo que confirmaron por monitorización de la reacción mediante espectroscopía de  $^{19}\text{F-NMR}$ , UV y EPR, observando que las especies intermedias de  $\text{Ni(I)}$  y  $\text{Ni(III)}$  no se encontrarían en cantidades significativas. La enantioselectividad de la reacción vendría dada por la configuración del ligando contenido en dicha especie. Ensayos preliminares sobre sustratos propargílicos sin que contienen una olefina sobre la que pueda ciclar el radical formado antes de acoplar con el nucleófilo sugieren que dicho radical propargílico escaparía de la caja de disolvente para coordinarse a especie de Ni fuera de ella. Esa reacción originaría una especie de  $\text{Ni(III)}$  que rápidamente daría lugar al producto de acoplamiento alquilo-arilo mediante una eliminación reductora regenerando la especie  $\text{LNi(I)-Br}$ . Hay que mencionar que Fu propone dicha especie de  $\text{Ni(III)}$  como pentacoordinada y catiónica, con el ión bromuro fuera de la esfera de coordinación.

Fu concluye el estudio mecanístico con una aserción, y es que el mecanismo que ellos proponen difiere de los propuestos en otras investigaciones mecanísticas recientes, lo que nos recuerda que el uso de diferentes ligandos, electrófilos, nucleófilos y

condiciones puede traducirse en grandes variaciones en los mecanismos que operan en este tipo de reacciones.

Como resumen de este apartado de introducción podemos decir que es conveniente el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos que posibiliten la obtención de alenos a partir de electrófilos propargílicos y reactivos organometálicos fácilmente accesibles, de manera regiocontrolada y que permitan la compatibilidad con grupos funcionales. Así, la preparación eficaz de compuestos alénicos los convertiría en sustratos más fácilmente accesibles, lo que suministraría reactivos versátiles para la síntesis de estructuras más complejas.

## ***OBJETIVOS***

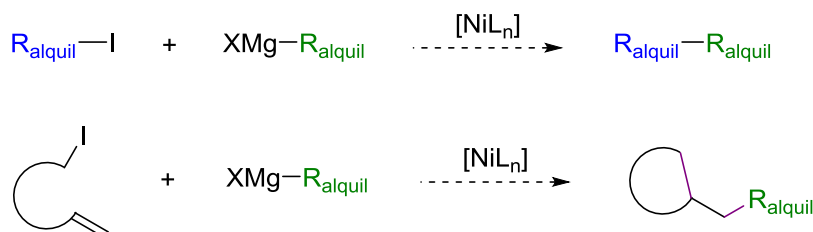


## 2. Objetivos

**2.1-** Los recientes avances en las reacciones de acoplamiento  $C(sp^3)-C(sp^3)$  de tipo Kumada catalizadas por Ni, así como las investigaciones realizadas sobre otros procesos de tipo Negishi o de tipo Suzuki, sugerían la posibilidad de desarrollar sistemas catalíticos basados en Ni para conseguir el acoplamiento cruzado alquilo-alquilo de manera eficaz y en presencia de grupos funcionales generalmente incompatibles con reactivos de Grignard.

Los precedentes recogidos en la bibliografía y los trabajos desarrollados en este grupo de investigación sobre acoplamientos  $C(sp^3)-C(sp^3)$  catalizados por Ni apuntaban a la intervención de intermediarios radicalicos. Por este motivo la aplicación de estas reacciones a sustratos que contuvieran insaturaciones en su estructura permitirían acceder a procesos en cascada de ciclación/acoplamiento para la formación de múltiples enlaces C-C en una única operación sintética.

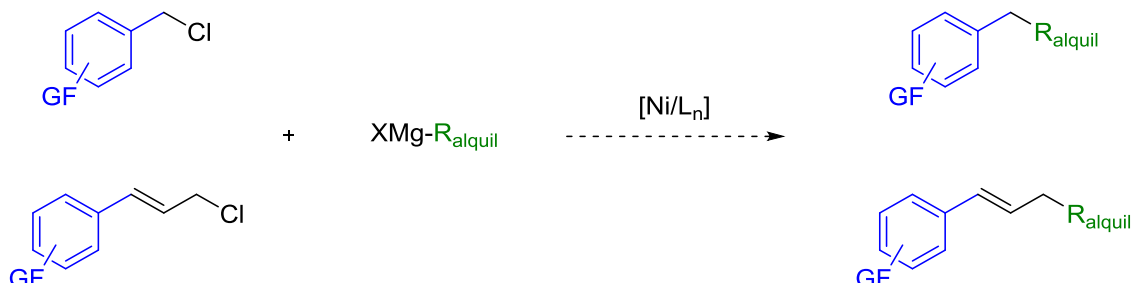
Por todo ello, como primer objetivo de esta tesis doctoral nos planteamos la evaluación de sistemas catalíticos basados en Ni en acoplamientos alquilo-alquilo de tipo Kumada y su expansión a procesos en cascada, así como la comprensión de los mecanismos por los que transcurren estas reacciones.



**2.2-** Una revisión de la bibliografía reveló que aún no se había progresado suficientemente en el diseño de sistemas catalíticos eficientes para el acoplamiento cruzado de sustratos bencílicos y alílicos con reactivos nucleófilos estructuralmente más complejos y funcionalizados. En estos procesos, el uso de reactivos de Grignard como nucleófilos podría resultar ventajoso respecto al de otros organometálicos (Zn, B) ya que acortarían el número total de etapas de síntesis. A esto habría que añadir el hecho de que los métodos de preparación de reactivos de Grignard funcionalizados han experimentado un importante progreso, lo que los ha convertido, a día de hoy, en herramientas sintéticas accesibles.

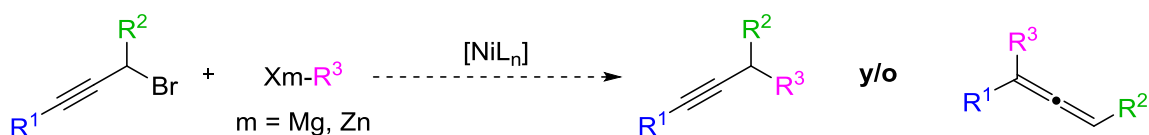
Dadas estas circunstancias, se consideró que el desarrollo de sistemas catalíticos basados en Ni podría desencadenar reacciones más rápidas, evitando así los problemas

típicos asociados a la intervención de intermedios alquil-metal y permitiendo la compatibilidad con grupos funcionales.



**2.3-** Los haluros propargílicos constituyen un caso particular de haloalcanos que, con frecuencia, presentan una reactividad singular. Las reacciones de acoplamiento cruzado sobre estos sustratos catalizadas por metales de transición podrían ser un método muy conveniente, no sólo porque permitirían acceder a otras estructuras propargílicas más complejas, mediante la formación de un nuevo enlace C-C, sino porque también podrían dar acceso a derivados de naturaleza alénica. En estos procesos sería fundamental, sin embargo, poder ejercer un regiocontrol y conseguir una amplia tolerancia con relación a la presencia de grupos funcionales diversos.

Por todo ello, como tercer objetivo de esta tesis doctoral nos propusimos desarrollar un sistema catalítico basado en Ni que permitiese el acoplamiento cruzado entre haluros propargílicos y reactivos de alquilmagnesio o alquilzinc, de manera eficiente y compatible con la presencia de grupos funcionales.



## ***RESULTADOS Y DISCUSIÓN***

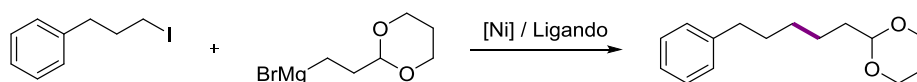




### 3. Resultados y discusión

#### 3.1 Reacciones de acoplamiento entre haloalcanos y haluros de alquilmagnesio catalizadas por Ni

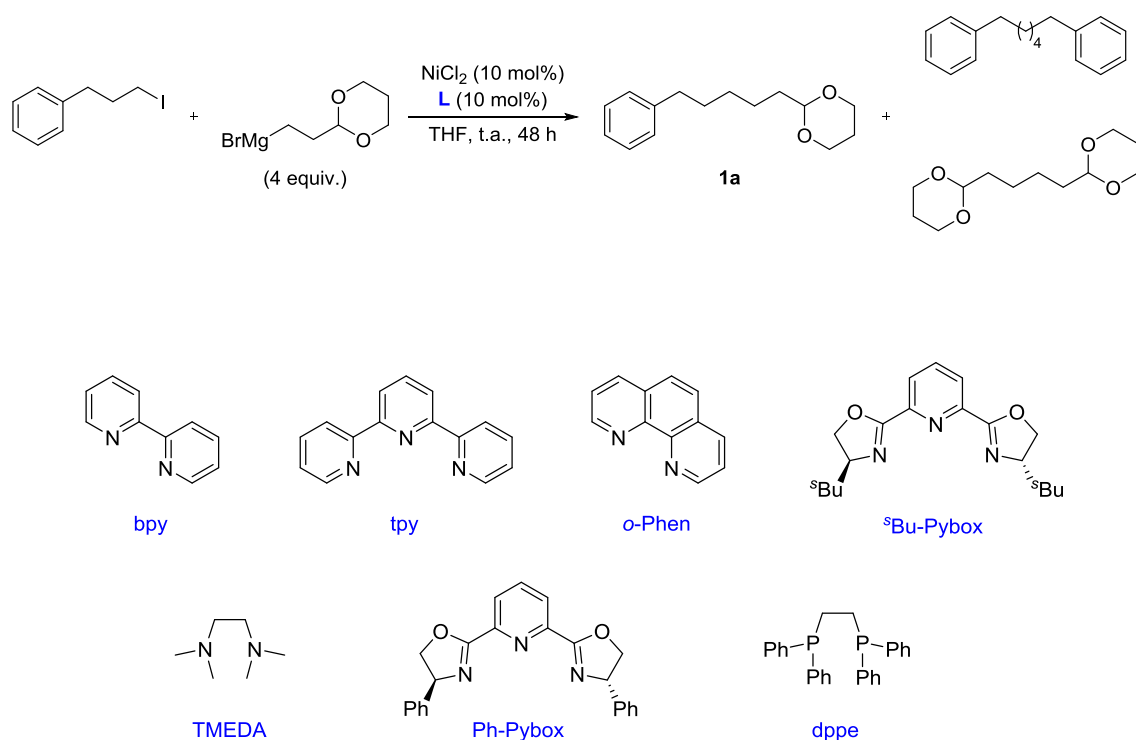
Para estudiar el proceso de acoplamiento cruzado alquilo-alquilo de tipo Kumada catalizado por Ni se seleccionó la reacción modelo que se muestra en el **Esquema 40**. La elección del electrófilo venía motivada porque los yoduros habían demostrado ser buenos grupos salientes para este tipo de acoplamientos. Además, el hecho de que presentara un resto aromático en su estructura facilitaría el seguimiento del transcurso de la reacción por cromatografía en capa fina. El reactivo de Grignard elegido se encontraría comercialmente disponible y conferiría una polaridad al producto de acoplamiento que facilitaría su aislamiento por cromatografía en columna.



**Esquema 40**

Una vez elegida la reacción modelo se llevó a cabo un barrido de ligandos con el fin de evaluar la actividad catalítica de los diferentes complejos Ni/ligando formados. Como fuente de Ni se empleó  $\text{NiCl}_2$  disponible comercialmente. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 1**, donde se aprecia que los modestos rendimientos en la obtención del producto de acoplamiento **1a** no varían mucho en función del ligando empleado, ofreciendo el mejor resultado el uso de TMEDA. Los subproductos aislados de la reacción son los correspondientes productos de homoacoplamiento del yoduro y del magnesiano. Además fue necesario añadir 4 equivalentes de nucleófilo para conseguir mayores conversiones, algo que resultaba muy poco conveniente.

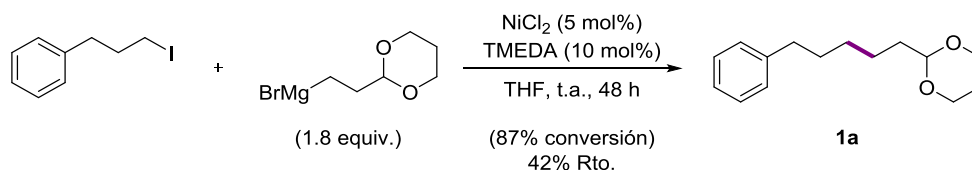
Tabla 1



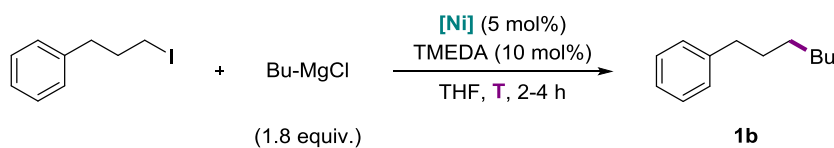
Entrada	Ligando	Conversión (%) <sup>[a]</sup>	1a (Rto. %) <sup>[b]</sup>
1	bpy	99	35
2	tpy	-	40
3	o-phen	82	40
4	<sup>s</sup> Bu-Pybox	83	47
5	TMEDA	90	49
6	Ph-Pybox	83	34
7	dppe	94	30
8	PPh <sub>3</sub>	80	39

[a] Conversión calculada en relación al producto de partida recuperado tras cromatografía en columna. [b] Rendimientos aislados tras purificación por cromatografía en columna.

Asimismo, se hizo el ensayo disminuyendo la carga catalítica de Ni a 5 mol%, obteniéndose un rendimiento similar al proveniente del empleo de una carga catalítica de 10 mol% (**Esquema 41**).

**Esquema 41**

Una vez elegido el ligando más adecuado (TMEDA) y habiendo disminuido la carga catalítica, se optimizaron otras dos condiciones de reacción: la temperatura y la fuente de Ni (**Tabla 2**). Para ello, se eligió una reacción modelo donde se sustituyó el magnesiano de la reacción de optimización del ligando por otro en el que el análisis de los productos de reacción resultara más claro, BuMgCl, ya que su correspondiente producto de homoacoplamiento se elimina fácilmente por simple evaporación. Como puede verse en la **Tabla 2**, se obtuvo el mejor resultado cuando se empleó NiCl<sub>2</sub> como precatalizador a 25 °C.

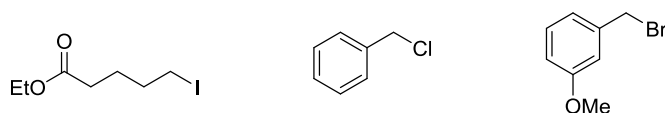
**Tabla 2**

Entrada	Sal de Ni	T	Conversión (%) <sup>[a]</sup>	1b (Rto. %) <sup>[b]</sup>
1	Ni(py) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	-10	30	4
2	Ni(py) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	25	80	-
3	Ni(acac) <sub>2</sub>	-10	94	46
4	Ni(acac) <sub>2</sub>	25	99	42
5	NiCl <sub>2</sub>	-10	99	30
6	NiCl <sub>2</sub>	25	99	60

[a] Conversión calculada en relación al producto de partida recuperado tras cromatografía en columna. [b] Rendimientos aislados tras purificación por cromatografía en columna.

A la vista de estos resultados llama la atención la influencia negativa que tiene sobre la reacción el empleo de  $\text{Ni}(\text{py})_4\text{Cl}_2$  como fuente de Ni. Esta sal de Ni había dado, sin embargo, muy buenos resultados en los acoplamientos entre yoduros de arilo y haluros de alquilzinc en los que se había empleado bpy como ligando, desarrollados anteriormente en nuestro grupo de investigación.<sup>85</sup> Además, en un trabajo publicado posteriormente al nuestro por el grupo de Biscoe, sobre acoplamientos de este mismo tipo  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^3)$ , se había empleado como ligando tpy, ya que el empleo del ligando bidentado bpy favorecía en su caso los procesos de  $\beta$ -eliminación de H indeseados.<sup>86</sup> En el caso particular de los acoplamientos de tipo  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^3)$ , el hecho de que la fuente de Ni empleada en nuestro grupo contuviese piridina parecía ser clave para el éxito de la reacción, pues esta actuaría como un ligando lábil saturando la esfera de coordinación de Ni evitando así los procesos de  $\beta$ -eliminación. En el estudio aquí realizado se proponía que era necesaria la descoordinación sobre el Ni de uno de los tres átomos de N previa a la etapa de transmetalación, lo que explicaría que hubiera sido encontrado el estado de transición para ésta empleando el sistema Ni/bpy, mientras que Phillips y colaboradores no hubieran conseguido calcularlo para el sistema Ni/tpy.<sup>42</sup> Posteriormente, Z. Lin encontró un estado de transición para la transmetalación sobre un sistema Ni/Pybox, aunque para ello se tuvo que recurrir a una interacción entre el disolvente DMA y el Zn del reactivo de alquilzinc.<sup>44</sup> De modo que la piridina estaría actuando como un ligando lábil a lo largo de todo el ciclo catalítico, coordinándose al Ni para evitar la  $\beta$ -eliminación de H pero generando una vacante coordinativa en los momentos en los que fuese necesario. Sin embargo, en el caso de las reacciones alquilo-alquilo de tipo Kumada no se puede descartar una posible reacción de adición del magnesiano a la piridina, lo que explicaría los peores resultados con los precatalizadores que contienen este ligando.

No obstante los rendimientos seguían siendo pobres aun en ausencia de piridina. Para comprobar si la naturaleza del electrófilo empleado estaba influyendo en el resultado se realizaron algunos ensayos variando el sustrato de reacción (**Figura 8**).



**Figura 8**

<sup>85</sup> V. B. Phapale, M. Guisán-Ceinos, E. Buñuel, D J. Cárdenas, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12681-12688.

<sup>86</sup> A. Joshi-Pangu, M. Ganesh, M. R. Biscoe, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1218-1221.

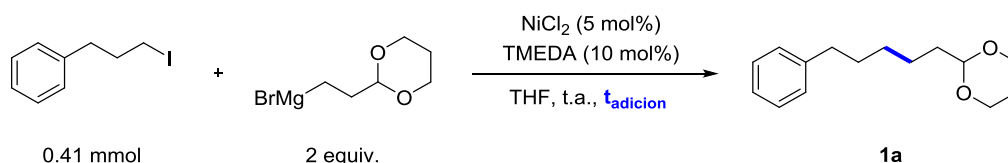
<sup>42</sup> X. Lin, D. L. Phillips, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3680-3688.

<sup>44</sup> M. S. Cheung, F. K. Sheong, T. B. Marder, Z. Lin, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7480-7488.

A lo largo de estas pruebas se apreciaron resultados muy similares y poco satisfactorios, con rendimientos no superiores al 50%. Revisando la bibliografía se advirtió que en un estudio realizado por el grupo de Hu<sup>87</sup> se había comprobado que la especie catalítica de organoníquel se veía afectada por el magnesiano, de manera que parte del Ni transfería ligandos al Mg. Esta descomposición parcial de catalizador podía evitarse ralentizando la velocidad de adición del reactivo de Grignard. Además, la estrategia de adicionar el nucleófilo lentamente había dado muy buenos resultados anteriormente en reacciones catalizadas por Fe, Cu y Ni.<sup>88</sup>

Se decidió entonces llevar a cabo la reacción de acoplamiento variando el tiempo de adición del magnesiano. Los resultados se muestran recogidos en la **Tabla 3**, en los que podemos apreciar un incremento espectacular del rendimiento de la reacción cuando el reactivo Grignard es adicionado a lo largo de 10 horas, esto es, con un flujo de adición de 0.2 equiv./h. Los correspondientes tiempos de reacción equivaldrían a los respectivos tiempos de adición, ya que las reacciones son tratadas inmediatamente después de terminar de añadir el magnesiano.

**Tabla 3**



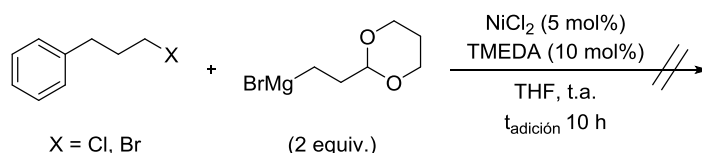
Entrada	Flujo de adición	$t_{\text{adición}}$	<b>1a</b> (Rto. %) <sup>[a]</sup>
1	67 equiv./h	2 min	40
2	2 equiv./h	1 h	69
3	0.2 equiv./h	10 h	80

[a] Rendimientos de los productos aislados tras purificación por cromatografía en columna.

<sup>87</sup> O. Vechorkin, V. Proust, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9756-9766.

<sup>88</sup> [a] M. Guisán-Ceinos, F. Tato, E. Buñuel, P. Calle, D. J. Cárdenas, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1098-1104.; [b] C. T. Yang, Z. Q. Zhang, J. Liang, J. H. Liu, X. Y. Lu, H. H. Chen, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11124-11127. [c] D. Noda, Y. Sunada, T. Hatakeyama, M. Nakamura, H. Nagashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6078-6079.; [d] S. K. Ghorai, M. Ji, T. Hatakeyama, M. Nakamura, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1066-1069.; [e] J. Kleimark, P. F. Larsson, P. Emamy, A. Hedström, P. O. Norrby, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 448-456.

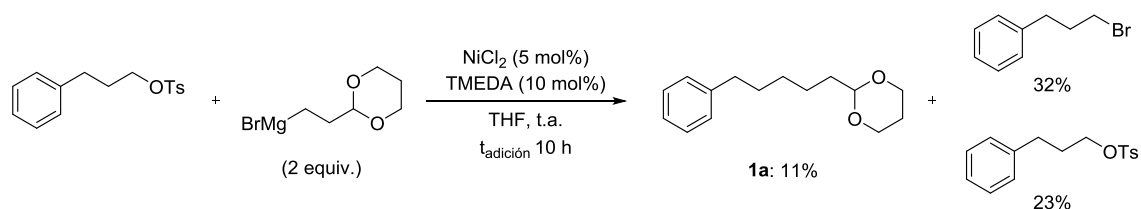
Dado el buen resultado obtenido, se decidió extender la reacción a los correspondientes cloruro y bromuro en estas nuevas condiciones (**Esquema 42**). Estos sustratos no dieron lugar al acoplamiento cruzado, recuperándose el sustrato de partida.



**Esquema 42**

La explicación más probable de este comportamiento es que la adición oxidante sobre los enlaces C-Cl y C-Br no llega a darse debido a que la activación de dichos enlaces resulta más costosa en términos de energía tanto termodinámica como cinéticamente.

Cuando se probó la reacción sobre el correspondiente tosilato (**Esquema 43**), se consiguió aislar un 11% de producto de acoplamiento con el magnesiano. Se descartó que este producto fuese el de sustitución nucleófila llevando a cabo la reacción en las mismas condiciones pero sin Ni. En este caso mediante el análisis del crudo de reacción por RMN-<sup>1</sup>H los únicos productos detectados fueron el sustrato de partida y el producto de sustitución del grupo tosilato por bromuro procedente del reactivo de Grignard. En este punto merece la pena considerar que si el mecanismo de la reacción de acoplamiento cruzado alquilo-alquilo catalizada por Ni siguiera exclusivamente la vía que involucra intermedios radicálicos, no se formaría producto en este caso ya que los tosilatos no pueden dar lugar a adición oxidante por ruptura homolítica del enlace carbono-grupo saliente.<sup>89</sup> Este hecho sugeriría que en este caso la reacción podría transcurrir a través de un mecanismo de distinta naturaleza.

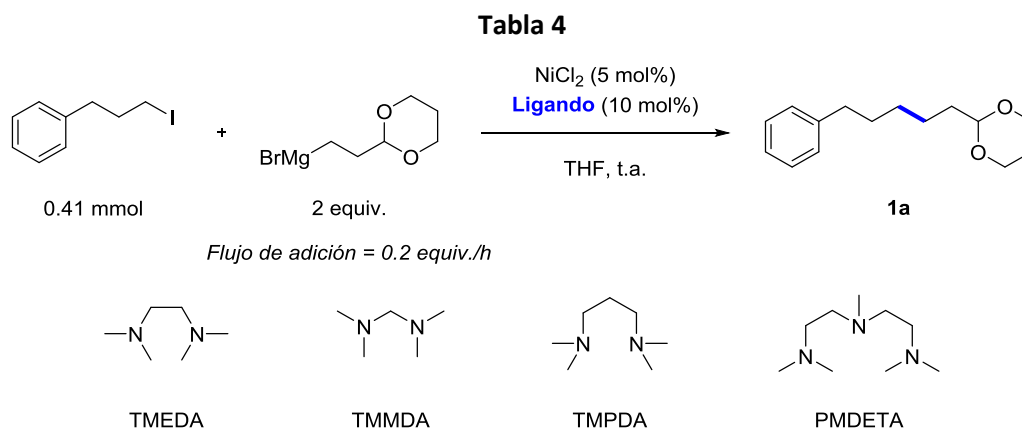


**Esquema 43**

<sup>89</sup> Pearson, R. G.; Fidgeore, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1541-1547.

Retomando el yodo como grupo saliente en los electrófilos alquílicos y habiendo establecido el tiempo de adición óptimo del magnesiano en 10 h, se decidió probar de nuevo la reacción haciendo un barrido de distintas fuentes de Ni y varios ligandos, comprobando que la TMEDA seguía siendo el ligando óptimo en todos los casos (en relación metal-ligando 1:2) y que el  $\text{NiCl}_2$  y el  $\text{Ni}(\text{acac})_2$  proporcionaban los mejores resultados. Puesto que el  $\text{Ni}(\text{acac})_2$  es más manejable al poseer mayor peso molecular, es menos tóxico, menos higroscópico y ofrece rendimientos muy similares al  $\text{NiCl}_2$ , se empleó como fuente de Ni en los siguientes experimentos.

Llegados a este punto, se consideró oportuno realizar una serie de cuatro experimentos con el fin de analizar la influencia del ángulo de mordida y del número de átomos coordinados al Ni mediante el empleo de diferentes aminas alquílicas (**Tabla 4**).



Entrada	Ligando	1a (Rdto. %) <sup>[a]</sup>
1	TMEDA	80
2	TMDMA	73
3	TMPDA	53
4	PMDETA	20

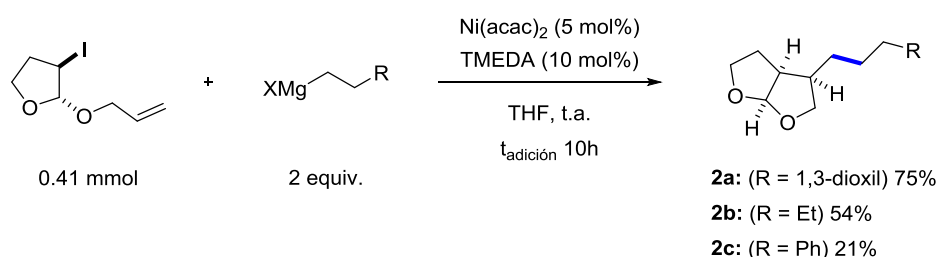
[a] Rendimientos de los productos aislados tras purificación por cromatografía en columna.

Los datos obtenidos en estos experimentos revelaron que cuando el ángulo de mordida aumentaba o disminuía con respecto al del ligando TMEDA (entradas 2 y 3) los rendimientos de la reacción disminuían, y los productos eran aislados junto con trazas de una impureza que no se logró identificar. El empleo de un ligando tridentado

(entrada 4) dificultaba notablemente la reacción, lo que estaría en concordancia con las observaciones realizadas en la **Tabla 2** y reforzaba la hipótesis sobre la necesidad de originar una vacante coordinativa en el centro metálico durante el transcurso de la reacción.

Hay que señalar también que el empleo de una relación metal/ligando 1:2 podría actuar facilitando la disolución de la sal metálica, sin que tenga que producirse necesariamente la coordinación de más de una molécula de TMEDA al centro metálico. De hecho, el empleo de una proporción metal/ligando 1:1 arrojaba rendimientos notablemente peores cuando se empleaba  $\text{NiCl}_2$  como fuente de Ni, la cual es muy poco soluble en THF. Sin embargo, partiendo de  $\text{Ni}(\text{acac})_2$  como precatalizador la diferencia no era tan acusada. Como se verá más adelante, cuando se llevaba a cabo la reacción empleando benceno como disolvente, era necesario el empleo de 1 equiv. de TMEDA en relación al yoduro alquílico, pues la solubilidad del sistema catalítico disminuía drásticamente en este medio.

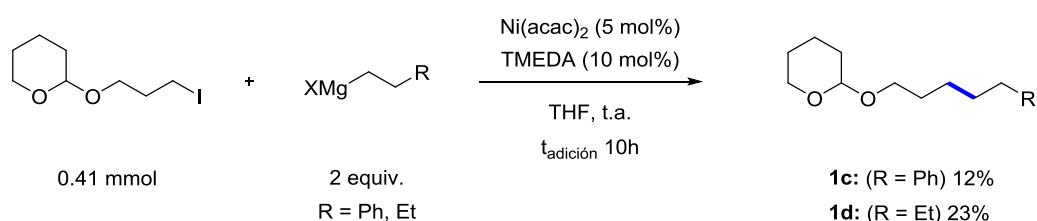
Basándonos en los precedentes de nuestro grupo en reacciones de tipo Negishi, se realizaron unos ensayos preliminares con el objetivo de examinar la capacidad de estas reacciones de tipo Kumada para producir la ciclación de un sustrato que contuviese una insaturación seguida del acoplamiento cruzado con el magnesiano. Como fruto de estos ensayos se observó que el resultado de la reacción, sobre un mismo sustrato insaturado y bajo las condiciones anteriormente optimizadas, mostraba una fuerte dependencia del nucleófilo empleado. Así, cuando se llevó a cabo la reacción de ciclación/acoplamiento con reactivos de alquilmagnesio que no presentaban un grupo acetal en su estructura se pudo observar una disminución de los rendimientos (**Esquema 44**).



**Esquema 44**

Pero además, esta disminución también quedó reflejada en las reacciones de acoplamiento sencillo de yoduros alquílicos de naturaleza acetálica con dichos reactivos de Grignard (**Esquema 45**).

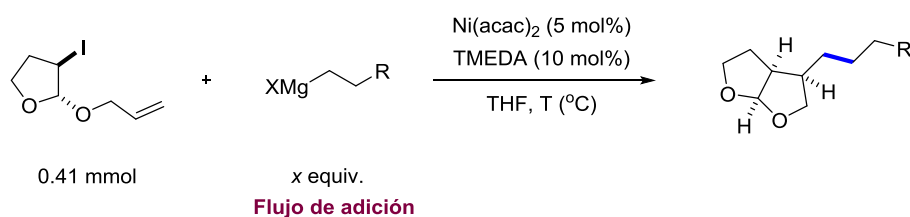




Esquema 45

Esto podría deberse a una descomposición de la especie catalítica activa durante el transcurso de la reacción, ya que cuando el resto alquílico que proviene del magnesiano carece de un grupo acetal, las especies alquil-Ni intermedias no tendrían una coordinación de este grupo al centro metálico que les confiriese una estabilidad extra. En función de esta hipótesis se realizó un nuevo estudio de la influencia del flujo de adición y la temperatura de reacción (**Tabla 5**).

Tabla 5

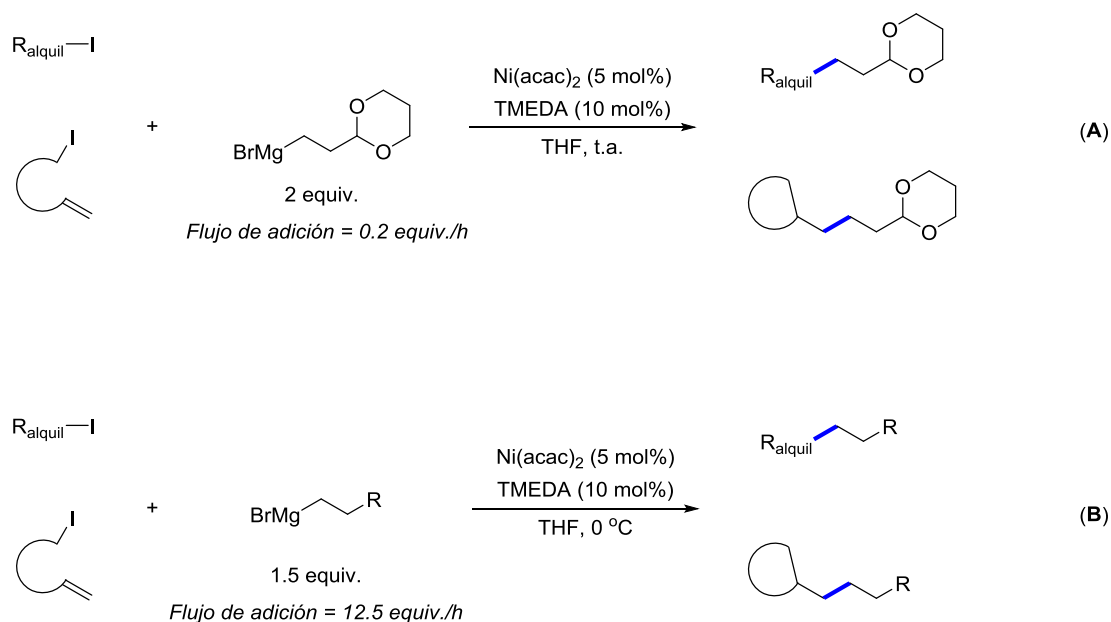


Entrada	R	equiv.	Flujo de adición	Tiempo	T (°C)	Rto. <sup>[a]</sup> (%)
1	Ph	1.5	0.2 equiv./h	10 h	25	21
2	Ph	1.5	12.5 equiv./h	10 min	25	53
3	Ph	1.5	12.5 equiv./h	10 min	0	73
4	Et	1.5	0.2 equiv./h	10 h	25	54
5	Et	1.5	12.5 equiv./h	10 min	0	66
6	1,3-dioxanil	2	0.2 equiv./h	10 h	25	75
7	1,3-dioxanil	2	12.5 equiv./h	10 min	0	43

[a] Rendimientos aislados tras purificación por cromatografía en columna. En todos los casos tanto el producto de partida como los productos de reacción son mezclas racémicas.

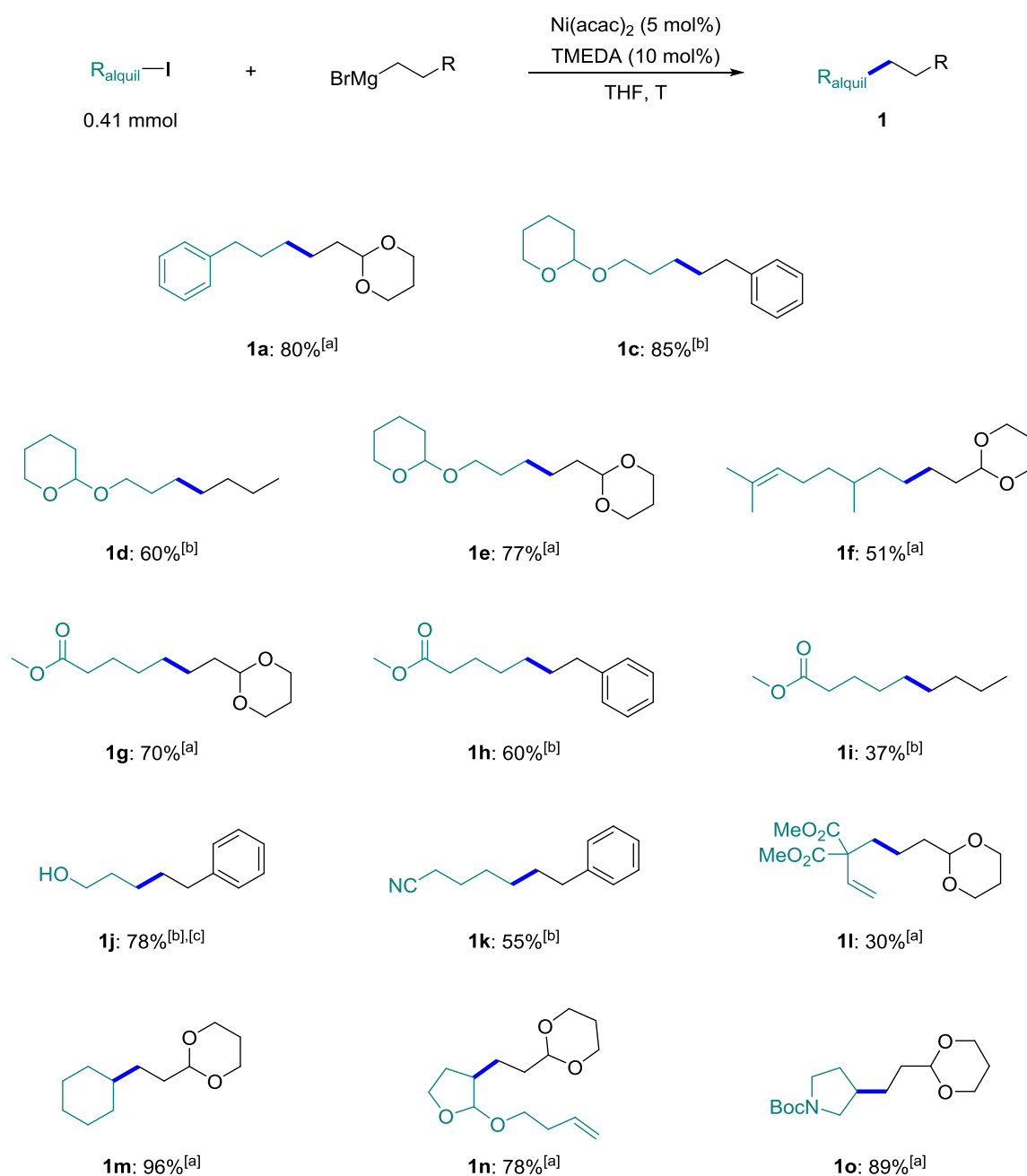
Como puede verse en los resultados, el empleo de cloruro de fenetilmagnesio y cloruro de *n*-butilmagnesio como nucleófilos originaría especies de Ni intermedias más reactivas que darían lugar a acoplamientos cruzados menos eficaces en las condiciones de reacción optimizadas para el bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio. Esta disminución del rendimiento sería debida a una mayor reactividad de dichos intermedios de alquil-Ni que favorecería procesos paralelos no deseados que terminarían por descomponer el catalizador. Esto puede evitarse disminuyendo la temperatura a 0 °C, lo cual permite además aumentar el flujo de adición del reactivo de alquilmagnesio. A su vez este hecho hace posible reducir el exceso de magnesiano añadido de 2 equiv. a 1.5 equiv., ya que en un tiempo más corto se descompondría menos el reactivo contenido en la jeringa durante la adición. Una vez más los tiempos de reacción corresponden a los tiempos de adición de magnesiano, ya que las reacciones son tratadas inmediatamente después de terminar de añadir el reactivo de alquilzinc.

En conclusión, tras los experimentos realizados, se han encontrado dos condiciones óptimas de reacción aplicables en función de la naturaleza del reactivo de Grignard empleado (**Esquema 46, A y B**).



**Esquema 46**

Una vez establecidas las condiciones de reacción, se evaluó el alcance de la reacción de acoplamiento cruzado sobre diferentes yoduros alquílicos. Los resultados obtenidos se recogen en el **Esquema 47**.

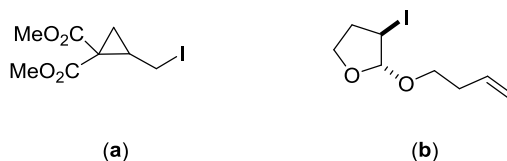


#### Esquema 47

[a] 2 equiv. de magnesiano con flujo de adición = 0.2 equiv./h, t.a.; [b] 1.5 equiv. de magnesiano con flujo de adición = 12.5 equiv./h, 0 °C.; [c] aislado junto con un 9% de 2-feniletanol (formado probablemente por oxidación del magnesiano). Fueron necesarios 2.5 equiv. de cloruro de fenetilmagnesio.

Como se puede observar la reacción muestra un excelente comportamiento frente a diversos grupos funcionales generalmente incompatibles con reactivos de organomagnesio, como son el grupo éster (**1g-1i, 1l**) o el grupo nitrilo (**1k**). El grupo

hidroxilo (**1j**) tampoco interfiere en la reacción, aunque para este caso fue necesario el empleo de un equivalente adicional de reactivo de Grignard. En el caso del producto **1l** la reacción se llevó a cabo sobre un sustrato cíclico (**a**, **Figura 9**) el cual experimentó una apertura radicalica del anillo de ciclopropano previa al acoplamiento.



**Figura 9**

Cuando se emplea como electrófilo un yoduro alquílico secundario se obtienen muy buenos rendimientos (**1m-1o**). Este hecho contrasta con lo tradicionalmente observado, ya que en meta de los acoplamientos cruzados alquilo-alquilo el empleo de electrófilos secundarios ha implicado una mayor dificultad.<sup>26</sup> A partir de los resultados obtenidos de los cálculos computacionales el grupo de Z. Lin proponía que la eliminación reductora sería etapa limitante de la velocidad de reacción, siendo ésta más desfavorable a mayor sustitución del resto alquílico que proviene del electrófilo ya que aumentarían las repulsiones estéricas en la etapa de eliminación reductora.<sup>44</sup> El sustrato que da lugar al producto **1n** es un yodoalqueno diseñado para la formación de un anillo de 6 miembros tras su ciclación (**b**, **Figura 9**); sin embargo no fue detectado el producto de ciclación/acoplamiento tras la reacción. La ciclación 6-exo debe de ser más lenta que la reacción del radical intermedio con un complejo de Ni o incluso con el sustrato de partida, a tenor de lo observado. El producto de acoplamiento directo aislado, que contiene dos centros estereogénicos, consistía en una mezcla inseparable de dos isómeros. Esta baja diastereoselectividad estaría de acuerdo con la hipótesis de que el yodoacetal de partida, inicialmente de configuración *trans*, sufriría una adición oxidante de tipo radicalico para dar lugar a un radical alquílico secundario. La formación de este radical, como vimos en la introducción, ha servido anteriormente para llevar a cabo procesos diastereoselectivos cuando se partía de yoduros de ciclohexilo sustituidos, pues en los equilibrios conformacionales las distintas conformaciones de tipo silla posibles de estos ciclos de 6 miembros presentan mayores diferencias energéticas como resultado de las distintas repulsiones estéricas que en ellas ejercen los sustituyentes. En nuestro caso esas diferencias de energía son menores al tratarse de un ciclo de 5 miembros, ya que entre las distintas conformaciones de tipo sobre se producen diferencias de energía menores. La

<sup>26</sup> J. S. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14726-14727.

<sup>44</sup> M. S. Cheung, F. K. Sheong, T. B. Marder, Z. Lin, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 7480-7488.

asignación de las configuraciones relativas de los dos isómeros del producto **30** no fue posible.

Las reacciones sobre sustratos que contenían cetonas en su estructura no dieron resultados positivos. Cuando se empleó 2-(3-yodopropil)isoindolin-1,3-diona como electrófilo en el acoplamiento con bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio se detectó producto de acoplamiento, sin embargo su aislamiento y caracterización no fue posible presumiblemente por la descomposición del mismo (**Figura 10**).

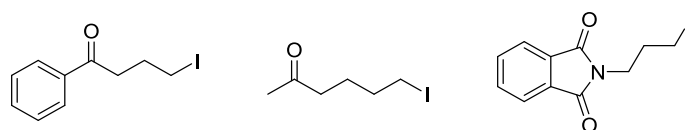
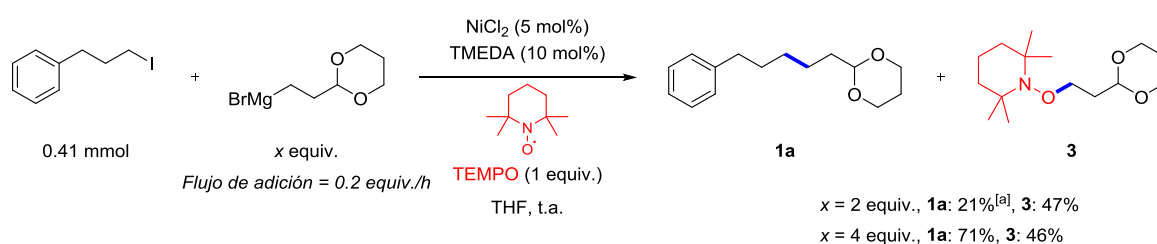


Figura 10

Tanto los antecedentes en este tipo de reacciones como las evidencias experimentales observadas (ciclaciones de sustratos que contienen insaturaciones, apertura del anillo de ciclopropano en el producto **1l** y la baja diastereoselectividad en el acoplamiento de **1n**) apuntaban a que estos acoplamientos transcurrirían a través de un mecanismo de naturaleza radicalica. Con el fin de obtener más información en este sentido se decidió llevar a cabo el estudio de la influencia de un inhibidor radicalico, llevando a cabo la reacción modelo que se muestra en el **Esquema 48** en presencia de 1 equiv. de TEMPO.



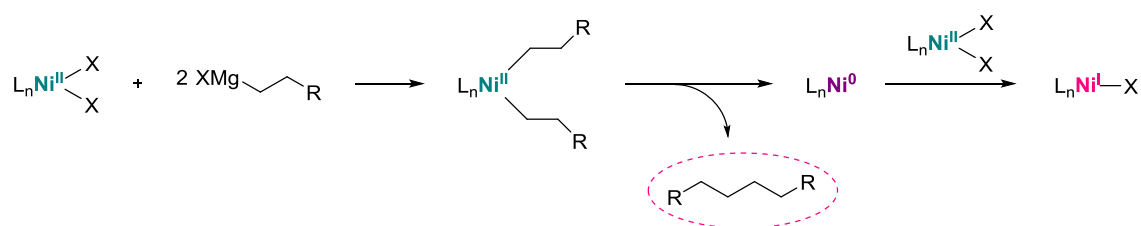
Esquema 48

[a] Se recuperó el 64% del yoduro de partida.

Cuando se añadían 2 equiv. de nucleófilo, se observaba una inhibición parcial de la reacción de acoplamiento cruzado, lo cual sugeriría que la reacción de TEMPO con el reactivo de Grignard era un proceso competitivo con respecto a la reacción de acoplamiento, de manera que no tenía por qué interferir en el transcurso de la

reacción salvo por el hecho de consumir el reactivo de alquilmagnesio en un proceso competitivo más rápido. Para corroborarlo se llevó a cabo la reacción en presencia de 4 equiv. de nucleófilo, lo que proporcionó en este caso el producto de acoplamiento cruzado con el rendimiento habitual.

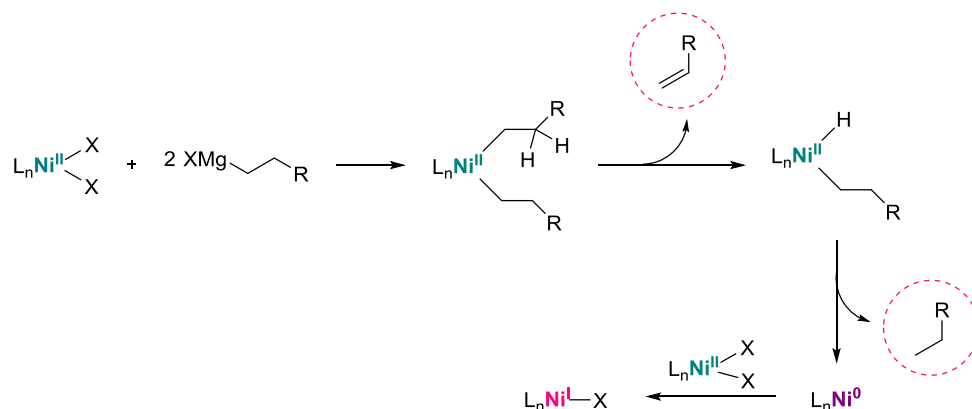
El hecho de que una especie radicalica como TEMPO reaccione con uno de los sustratos de la reacción apoyaría la hipótesis de intervención de especies radicalicas en la reacción, lo que estaría de acuerdo con un mecanismo de tipo Ni(I)/Ni(III) en el que la adición oxidante transcurriese por una vía radicalica en dos etapas. Por ello, nos propusimos abordar un estudio mecanístico más exhaustivo de esta reacción sirviéndonos de cálculos computacionales, para lo cual debíamos esclarecer primero el estado de oxidación de la especie catalítica activa. Los precedentes bibliográficos, incluyendo los trabajos desarrollados en nuestro grupo, apuntan al hecho de que sales de Ni(II) puedan ser reducidas a Ni(I) por reactivos de alquilmagnesio o alquilizinc. El mecanismo más comúnmente aceptado para esta reducción, reflejado en el **Esquema 49**, implica una doble transmetalación sobre el Ni(II) seguida de la eliminación reductora que produce una especie metálica con un estado de oxidación formal dos unidades menor, es decir Ni(0), y un equivalente del producto de homoacoplamiento del nucleófilo. Esta especie de Ni reducida reaccionaría nuevamente con la especie de Ni(II) dando lugar al producto de comproporción de Ni(I). El mecanismo de comproporción no está muy claro, aunque los estudios de Vicić mencionados en la introducción apuntan a que tendría lugar a través de un mecanismo no radicalico. De este modo, midiendo la cantidad de producto de homoacoplamiento formado en el proceso podríamos obtener información acerca del número de electrones involucrados en la reducción de la especie metálica, ya que este producto constituye formalmente el producto de oxidación del nucleófilo habiéndose cedido dos electrones al metal.



**Esquema 49**

En el caso de nucleófilos alquílicos con H en posición  $\beta$  susceptibles de sufrir procesos de eliminación podría operar otro mecanismo de reducción, consistente en una doble transmetalación seguida de una  $\beta$ -eliminación de H y posterior eliminación reductora C-H (**Esquema 50**). De esta manera el par alqueno-alcano derivados del nucleófilo constituirían formalmente el producto de oxidación del mismo, y el análisis de la

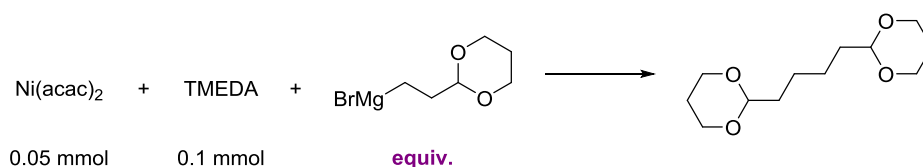
cantidad formada aportaría la información perseguida acerca del estado de oxidación de la especie catalítica activa.



Esquema 50

De acuerdo con estas propuestas se llevó a cabo una valoración de la cantidad de productos de oxidación del reactivo de Grignard formados en reacciones estequiométricas entre la sal de Ni, el ligando y cantidades variables de nucleófilo. Estas reacciones eran analizadas a través de cromatografía de gases acoplado a un detector FID, cuantificando los productos mediante la adición de dodecano como patrón interno. No se manifestó en ningún caso la formación del producto de  $\beta$ -eliminación de H, y sí el de homoacoplamiento del nucleófilo, de lo que se deduce que el mecanismo de reducción sería el que involucra una doble transmetalación seguida de eliminación reductora C-C (**Esquema 49**).

En la gráfica que se muestra en la **Figura 11** se representa la cantidad de producto de homoacoplamiento obtenido (expresada en mmol) frente a los equivalentes de nucleófilo añadido con respecto a la sal de Ni.



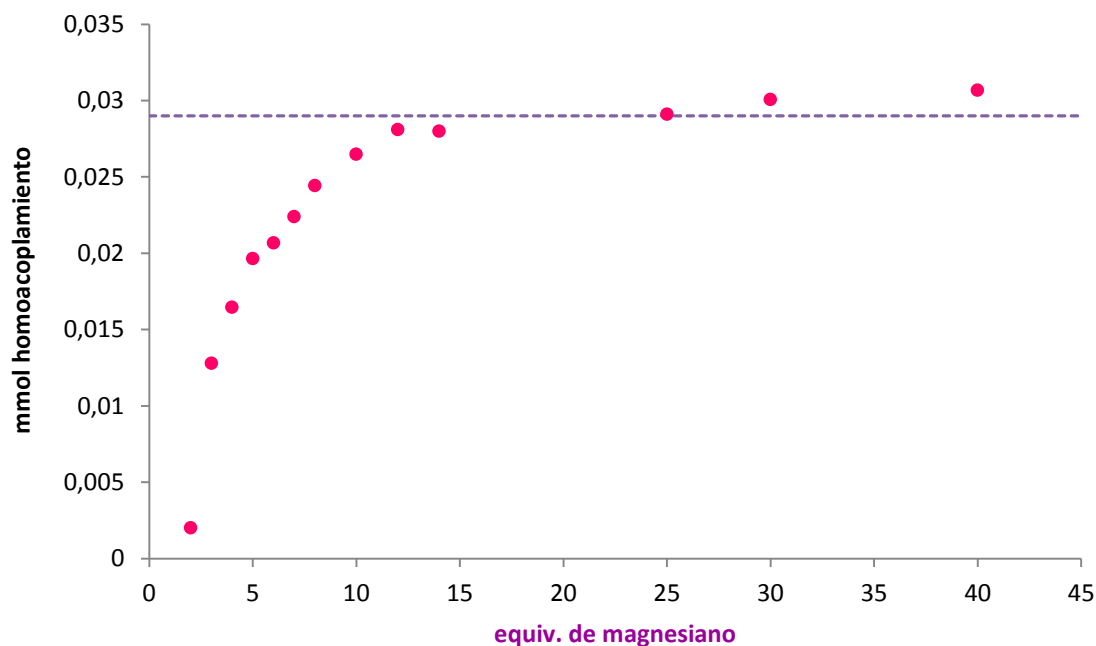


Figura 11

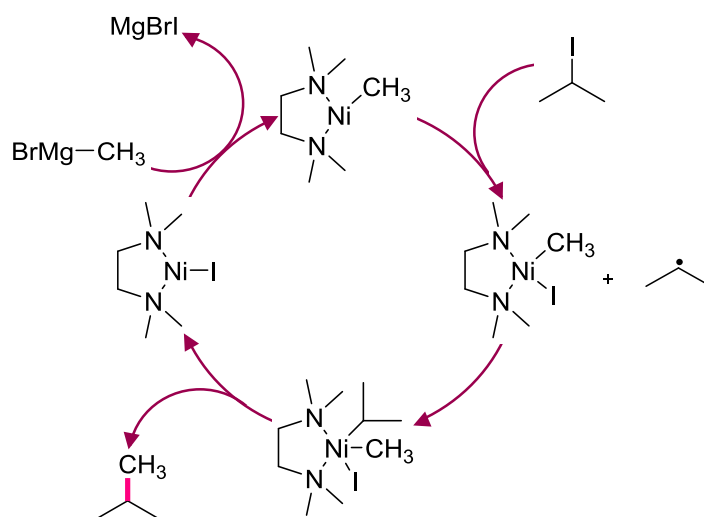
Como se puede observar, la cantidad de homocoplamiento formado va en aumento hasta alcanzar un valor (alrededor de 0.029 mmol) en el que la gráfica se aplana, manteniéndose constante la formación de producto de homocoplamiento a partir de la adición de 12 equivalentes del reactivo de Grignard. Este valor corresponde aproximadamente a la mitad de la cantidad de Ni de la que partimos, por lo que habríamos reducido la mitad del Ni de partida al estado de oxidación 0. El hecho de que los datos experimentales no coincidan exactamente con números enteros se puede atribuir fundamentalmente a desviaciones asociadas al procedimiento experimental. Sin embargo estos valores se pueden considerar válidos y aptos para extraer conclusiones. Con la mitad del Ni reducido, éste comproporcionaría con la mitad restante en estado de oxidación 2, dando lugar a la especie de Ni(I) tal como estaría establecido en nuestra hipótesis inicial. En términos de número de electrones implicados, si por cada molécula de homocoplamiento formada se han cedido 2 electrones al metal, podemos afirmar que en el proceso se está cediendo un electrón por cada molécula de Ni.

Una vez establecido el estado de oxidación de la especie catalítica activa como Ni(I), el siguiente paso de esta investigación mecanística era el estudio computacional. De acuerdo con nuestra experiencia previa, se asumió que en estas reacciones la transmetalación precedería a la adición oxidante. Siendo en este caso el agente transmetalante de Mg más nucleófilo parecía razonable que esto ocurriera más favorablemente. Además, el hecho experimental de que las reacciones no tengan lugar



sobre bromuros o cloruros alquílicos apuntaría a que la etapa limitante no fuese la transmetalación y sí la adición oxidante.

Así, para el estudio computacional se eligió como modelo la reacción entre 2-yodopropano y bromuro de metilmagnesio (**Esquema 51**). Los cálculos se llevaron a cabo a nivel DFT, empleando B3LYP como funcional de densidad y una base de cálculo doble-zeta.<sup>90</sup> Para los átomos de Ni y halógeno se han empleado pseudopotenciales de tipo Hay-Wadt (LAN2DZ). Este nivel de cálculo es el habitual y ha mostrado ser suficiente para la obtención de geometrías y valores de energía relativa aceptables. Para el estudio de los orbitales moleculares y de la densidad de spin se realizaron cálculos single-point a nivel MP2 sobre las estructuras previamente optimizadas a nivel DFT, dado que los orbitales de Kohn-Sham no son siempre adecuados por las aproximaciones que conlleva el método DFT.

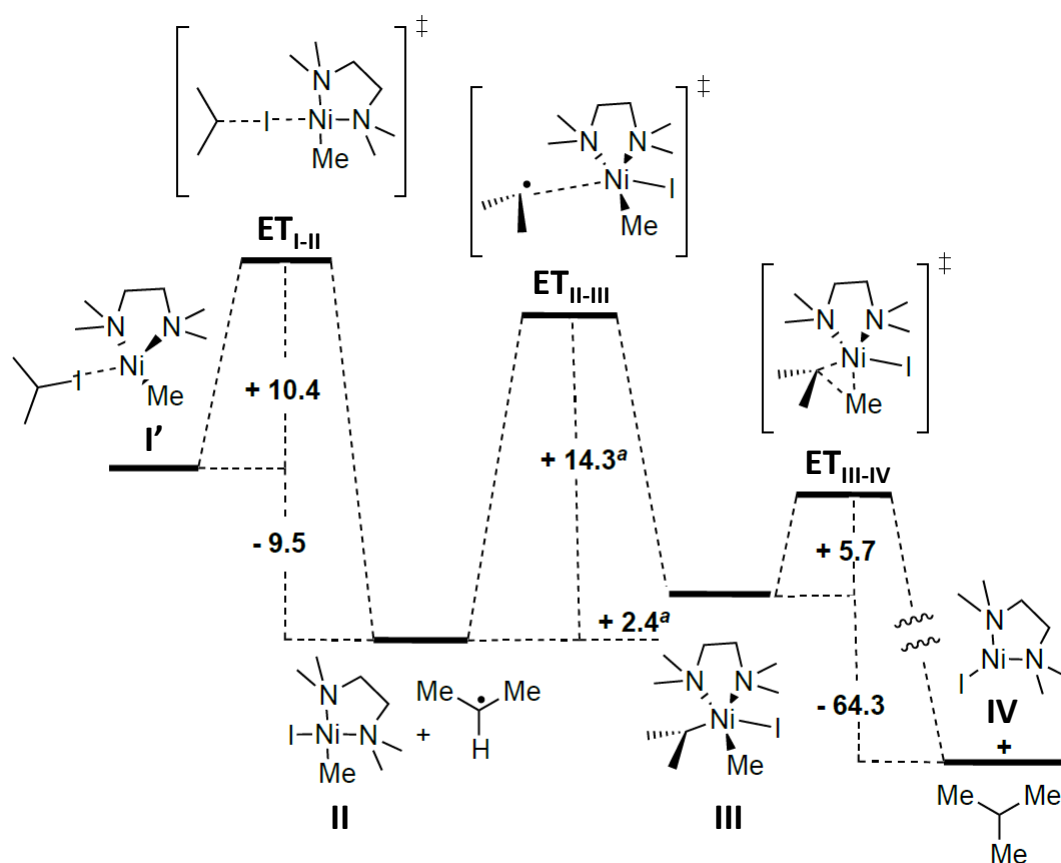


**Esquema 51**

De modo que el ciclo catalítico comenzaría por la transmetalación inicial sobre la especie de Ni(I)-yoduro para originar una especie de Ni(I)-CH<sub>3</sub>. Se calculó la adición oxidante sobre el complejo de Ni(TMEDA)CH<sub>3</sub>, que tendría lugar tras la formación previa del complejo de asociación (**I'**) (**Esquema 52**). Esta asociación resultaría termoneutra desde el punto de vista entálpico y permitiría realizar los cálculos sobre la adición oxidante partiendo de dicho complejo de asociación. Así, los valores de las energías de activación podrían ser considerados válidos dado que la asociación previa no supondría un coste energético adicional. A esta asociación le seguiría la abstracción

<sup>90</sup> M. Guisán-Ceinos, R. Soler-Yanes, D. Collado-Sanz, V. B. Phapale, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8405-8410.

del yodo por parte del complejo de Ni(I) mediante ruptura homolítica del enlace C-I dando lugar al radical alquílico y una especie de Ni(II) (II). Este proceso resulta termodinámicamente favorable y con una energía libre de activación alcanzable en las condiciones de reacción ( $10.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). La coordinación del radical alquílico formado a la especie de Ni(II) se mostraría ligeramente desfavorable energéticamente ( $\Delta G = +2.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ , y por tanto reversible) y con una barrera de energía algo mayor ( $14.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) pero perfectamente factible en las condiciones en las que transcurre la reacción. Además, el proceso global de adición oxidante muestra ser termodinámicamente favorable. Otro factor que justificaría el colapso del radical a la especie de Ni(III) sería la baja energía de activación de la consiguiente eliminación reductora a partir de la especie de Ni(III) (III) en un proceso altamente exergónico para rendir el nuevo enlace C-C y regenerar la especie catalítica activa.

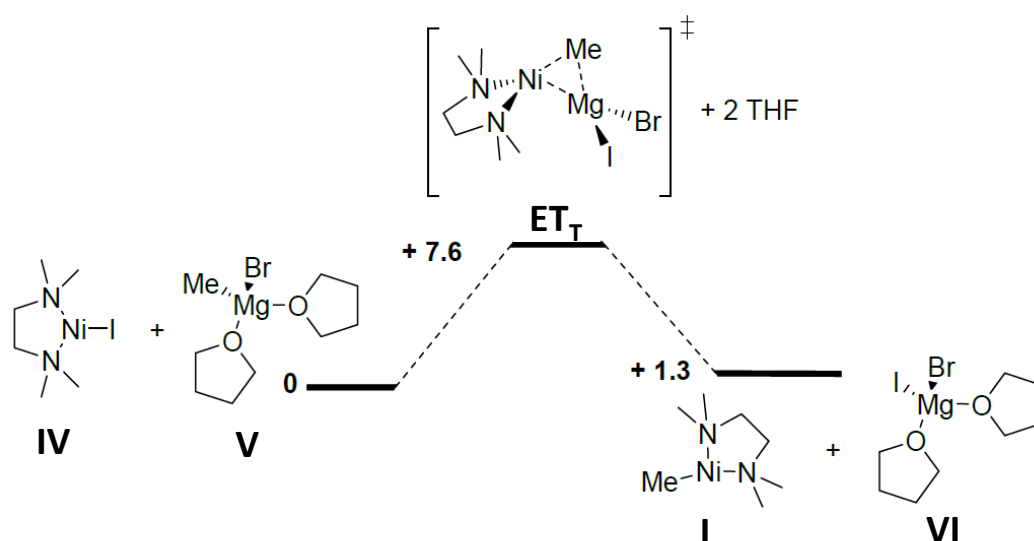


B3LYP/6-31G(d) (C,H,O,N) / LANL2DZ (Ni, I) / PCM  $\Delta G$  relativas ( $\text{kcal mol}^{-1}$ )

Esquema 52

a) valores en fase gas

En lo que se refiere al proceso de transmetalación, éste se muestra factible y rápido (**Esquema 53**), tal como se espera dada la alta nucleofilia de los reactivos de Grignard. El estudio computacional se realizó teniendo en cuenta que los reactivos de alquilmagnesio se encontrarían solvatados en las condiciones de reacción, por lo que se modelizaron coordinados el Mg a dos moléculas de THF. Sin embargo, el estado de transición sólo pudo ser calculado excluyendo de los cálculos las moléculas de disolvente coordinadas. De todos modos el efecto de la solvatación sobre el estado de transición tendría un efecto estabilizante, por lo que en todo caso la energía calculada constituiría el límite superior en el proceso de transmetalación.

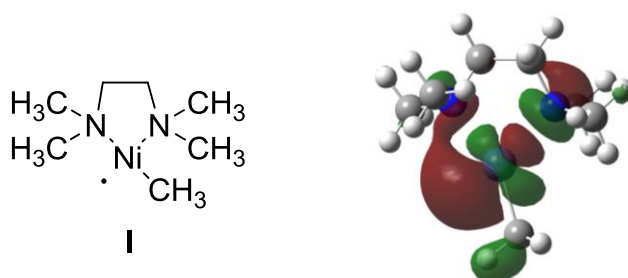


B3LYP/6-31G(d) (C,H,O,N) / LANL2DZ (Ni, I) / PCM DG (kcal mol<sup>-1</sup>)

**Esquema 53**

Por último se abordó el estudio computacional de la estructura electrónica del complejo de Ni(TMEDA)CH<sub>3</sub>. Los cálculos de orbitales moleculares a nivel MP2 muestran que el electrón desapareado en el complejo de Ni(I) (**I**) (**Figura 12**) se encuentra localizado en un orbital centrado en el metal. El complejo muestra una geometría no simétrica en donde el orbital SOMO ocupa la vacante de coordinación de una estructura pseudo-planocuadrada. Los complejos de Ni(I) con ligandos de tipo piridínico descritos tanto en la bibliografía como por nuestro grupo poseían la capacidad de deslocalizar el electrón desapareado por los orbitales π\* del ligando, de manera que consistían en especies de Ni(II) con un ligando anión radical. En el caso de la TMEDA esta deslocalización no es posible, y el electrón desapareado se encontraría en un orbital centrado en el Ni. Para corroborar este estudio de orbitales, se analizaron

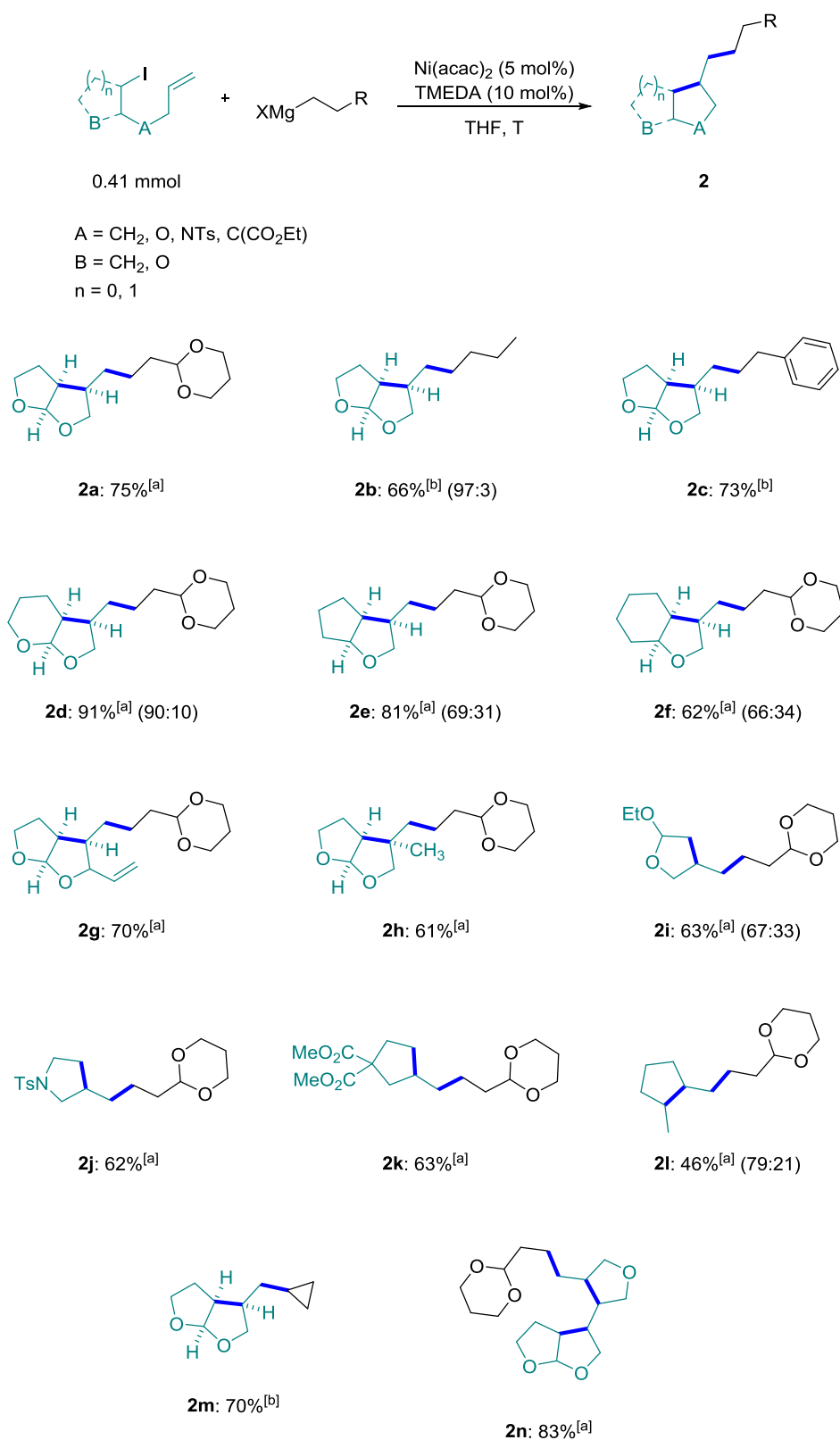
las poblaciones de spin calculando los NBO (orbitales naturales de enlace) que permiten conocer la densidad de spin sobre cada átomo del modelo.



**Figura 12**

Curiosamente, el complejo de Ni(TMEDA)-I muestra una estructura bastante simétrica que se acercaría a una geometría trigonal plana con el orbital SOMO localizado principalmente en el átomo de I, con menor participación del Ni. Los cálculos de densidad de spin indican nuevamente que el electrón desapareado está localizado en el Ni. Según esto, la presencia de ligandos nitrogenados con orbitales  $\pi^*$  no sería requisito indispensable para la estabilización de los complejos de Ni(I), a diferencia de lo que sugerían los resultados publicados previamente, y pueden formarse especies de Ni(I) con trialquilaminas.

Una vez demostrada la eficiencia de este sistema catalítico y probado el alcance de la reacción con resultados francamente positivos, quisimos aprovechar la intervención de especies radicalicas para extender el proceso a reacciones en cascada de ciclación/acoplamiento empleando como sustratos yodoalcanos que contenían insaturaciones, tal como se había hecho en este mismo grupo con reacciones de tipo Negishi. De esta manera se formarían varios enlaces C-C en una misma operación sintética alcanzando una elevada complejidad estructural a partir de sustratos sencillos, por lo que estos procesos resultarían de gran interés. La compatibilidad con grupos funcionales mostrada más arriba, implica que el uso de reactivos de Grignard puede suplir en algunos casos a los reactivos de organozinc, muchos de los cuales se forman por transmetalación a partir de los primeros, lo que ahorraría una etapa de reacción. Los resultados obtenidos se recogen en el **Esquema 54**.



Esquema 54

Se representan los isómeros mayoritarios obtenidos como mezclas racémicas. El isómero minoritario corresponde al epímero en el carbono no fusionado. [a] 2 equiv. de magnesiano

con flujo de adición = 0.2 equiv./h, t.a.; [b] 1.5 equiv. de magnesiano con flujo de adición = 12.5 equiv./h, 0 °C.

La reacción muestra un buen comportamiento en este tipo de procesos en cascada, resultando de nuevo compatible con diversos grupos funcionales, como acetales, sulfonamidas (**2j**) y ésteres (**2k**). Los yodoacetales **2a-2d**, **2g**, **2h** y **2m**, empleados en ciclaciones de tipo Ueno-Stork,<sup>91</sup> dieron muy buenos resultados, conduciendo a uno de los diastereoisómeros de manera muy mayoritaria e incluso, en algunos casos, de forma exclusiva. La diastereoselectividad de estos procesos viene justificada por la diferencia de energías entre los estados de transición que darían lugar a los dos diferentes epímeros (los dos centros formados por la fusión de los anillos quedarán siempre en disposición *cis*). El estado de transición con conformación de tipo silla que dispone el doble enlace en posición ecuatorial y un átomo de H en axial será el que dé lugar al isómero mayoritario (**Figura 13**).

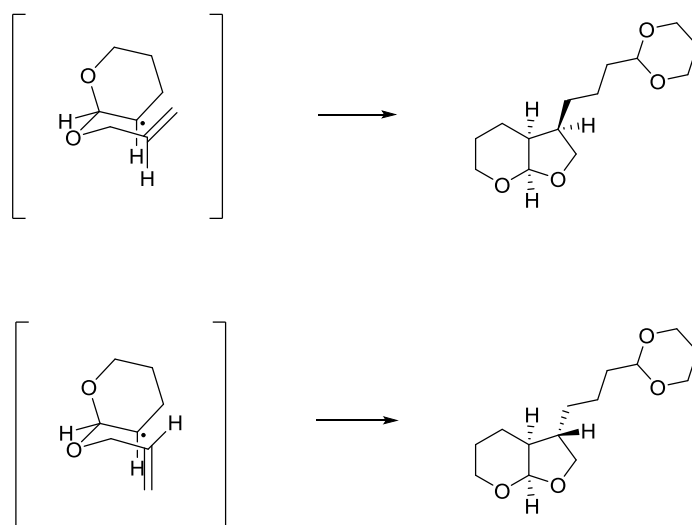


Figura 13

Sin embargo, cuando el anillo en el sustrato carecía de átomo de O se observó una disminución considerable de la diastereoselectividad (**2e** y **2f**), por lo que parece que la presencia de dicho átomo sería determinante en el estereocontrol de la ciclación. En el caso del compuesto **2e** los respectivos isómeros pudieron ser separados por cromatografía y caracterizados por separado, lo que posibilitó la asignación de su configuración relativa a partir de experimentos NOESY. Esta configuración asignada se

<sup>91</sup> X. J. Salom-Roig, F. Dénès, P. Renaud, *Synthesis* **2004**, 12, 1903-1928.

extrapoló a cada uno de los otros ejemplos tras el análisis de los experimentos NOESY de las mezclas diastereoisoméricas. En el análisis del compuesto **2g** los experimentos NOESY no fueron concluyentes, por lo que su configuración relativa tuvo que ser asignada de acuerdo con los demás ejemplos.

Las relaciones diastereoisoméricas de los compuestos **2i** y **2l** fueron calculadas por análisis de GC, pero su estereoquímica no pudo ser determinada. El producto **2l** muestra una reducción importante de rendimiento, probablemente atribuible a la falta de restricción conformacional en el sustrato y a la formación de subproductos volátiles en la reacción como puede ser el derivado deshalogenado del yoduro alquílico.

La reacción de un nucleófilo secundario cíclico (cloruro de ciclopropilmagnesio) suministró el producto de ciclación-acoplamiento **2m** con buen rendimiento.

El empleo de un sustrato con dos insaturaciones en posiciones 1,6 dio lugar a una doble ciclación previa al acoplamiento cruzado (**2n**), generando tres nuevos enlaces C-C en una sola operación sintética con muy buen rendimiento, aunque con baja estereoselectividad (se detectaron 4 isómeros mediante análisis de GC).

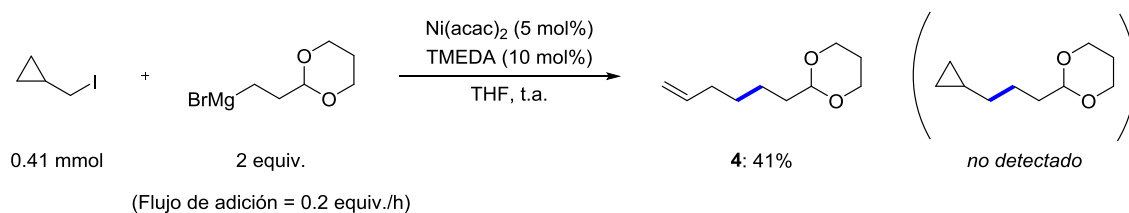
Teniendo en cuenta nuestro anterior trabajo sobre estos procesos en cascada en reacciones de tipo Negishi,<sup>46</sup> llama la atención el resultado del proceso de ciclación/acoplamiento que da lugar al producto **2k**, ya que no se detectó producto de acoplamiento directo sin ciclación previa, y sin embargo en el proceso de tipo Negishi se había aislado un 13% de dicho producto (y un 63% del producto de ciclación/acoplamiento). Una posible explicación a este hecho sería que el radical alquílico resultante de la abstracción del yoduro de partida en la primera etapa de adición oxidante tuviese un tiempo de vida mayor antes de colapsar con la especie de Ni(II), debido a que este proceso de coordinación requiriese una mayor energía en estas reacciones de tipo Kumada. La diferencia energética entre los intermedios de Ni(II) de ambos procesos se justificaría porque en la reacción de tipo Kumada el metal se encuentra unido a TMEDA como ligando, mientras que en el de tipo Negishi el ligando empleado era de tipo Pybox. El radical alquílico tendría un tiempo de vida mayor al ralentizarse la coordinación al metal, lo que lo haría más propenso a ciclar antes de colapsar con el Ni(II).

Esta suposición nos encaminó hacia un estudio sobre el tiempo de vida de los radicales alquílicos formados, empleando para ello relojes radicálicos.<sup>92</sup> El empleo de yodometil ciclopropano como sustrato dio lugar al acoplamiento cruzado con previa apertura del anillo de ciclopropano ( **Esquema 55**). Cabe mencionar que en la reacción de tipo Negishi sobre este mismo sustrato se había observado también la formación exclusiva

<sup>92</sup> M. Newcomb en *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1 (Eds: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, 2001, capítulo 3.1, pág. 317-336.

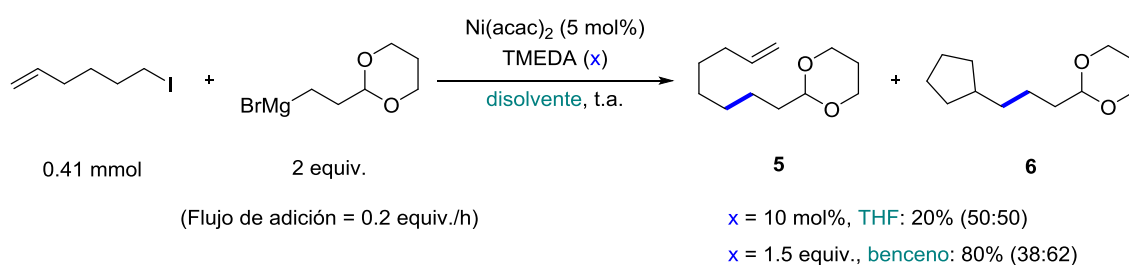
<sup>46</sup> V. B. Phapale, E. Buñuel, M. García-Iglesias, D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8790-8795.

de este producto, por lo que en ese caso el radical también poseía un tiempo de vida suficiente para dar lugar a la apertura del anillo.



**Esquema 55**

El empleo de 6-yodo-1-hexeno como sustrato produjo una mezcla 50:50 de los productos de acoplamiento directo y ciclación-acoplamiento (**Esquema 56**). Hay que señalar que el empleo de este sustrato en condiciones de tipo Negishi había generado exclusivamente el derivado resultante del acoplamiento directo, por lo que estas observaciones apoyan la hipótesis de que en los procesos de tipo Kumada el radical alquílico tendría un tiempo de vida mayor con respecto a los procesos análogos de tipo Negishi.



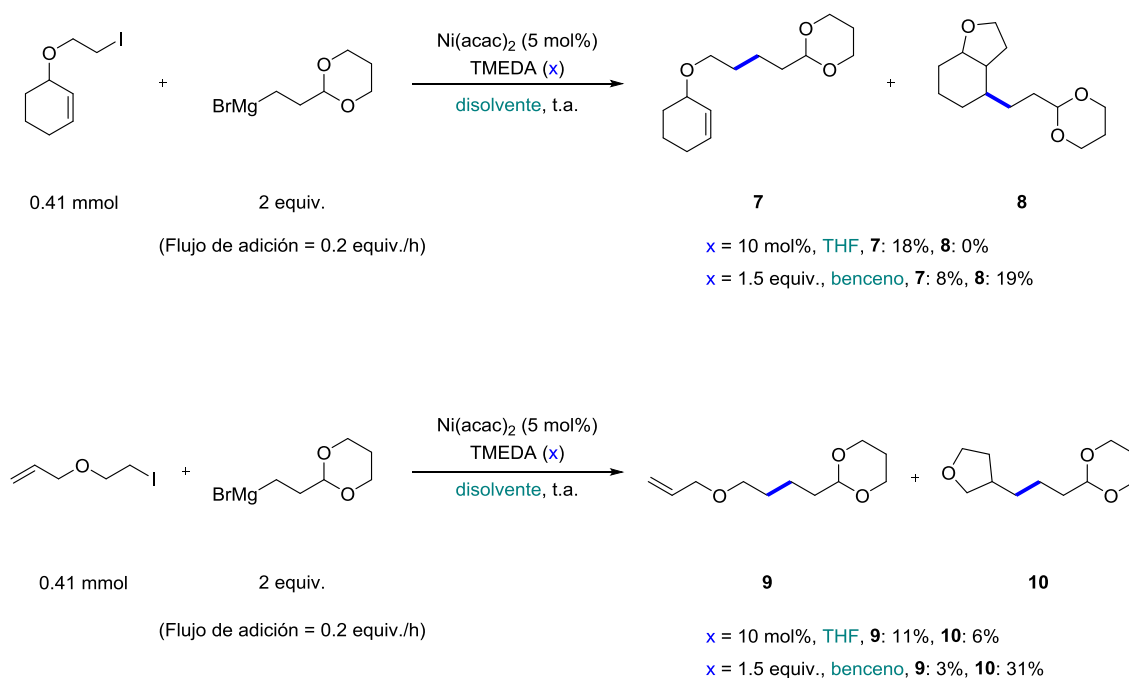
**Esquema 56**

[a] Los isómeros no pudieron ser separados por cromatografía en columna. Proporciones calculadas a partir del espectro de RMN- $^1\text{H}$ .

Por otro lado el bajo rendimiento obtenido podía ser indicativo de que estuvieran produciéndose procesos de abstracción de H del THF por parte del radical alquílico, dando lugar al correspondiente producto deshalogenado el cual no estaríamos detectando debido a su volatilidad y consiguiente pérdida durante el tratamiento de la mezcla de reacción. Para evitar estos procesos paralelos, se llevó a cabo esta misma reacción pero empleando benceno como disolvente en lugar de THF, ya que la abstracción de un átomo de H del benceno resultaría energéticamente muy desfavorable. En este caso fue necesario el empleo de 1 equiv. de TMEDA con respecto al sustrato debido a la menor solubilidad del sistema catalítico en el nuevo medio de reacción. Ya que el reactivo de Grignard comercial se encuentra disuelto en THF, fue



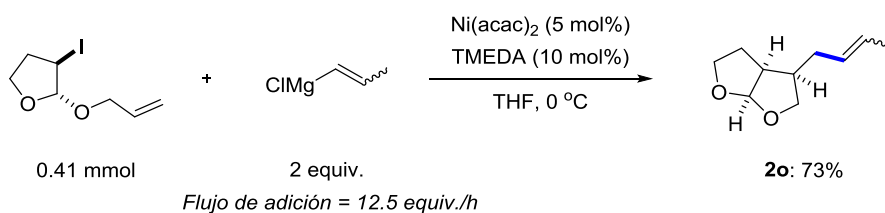
necesaria la eliminación de este disolvente y posterior redisolución del reactivo en benceno. Como puede observarse en el **Esquema 56** el empleo de este disolvente supone un aumento considerable del rendimiento de la reacción. Además es llamativo el aumento de la proporción de producto de ciclación/acoplamiento con respecto al producto de acoplamiento directo, hecho que se relacionaría con un mayor tiempo de vida del radical alquílico en este medio. Este fenómeno también se observó cuando se llevó a cabo la reacción en presencia de los sustratos que se muestran en el **Esquema 57** por comparación entre los dos medios.



**Esquema 57**

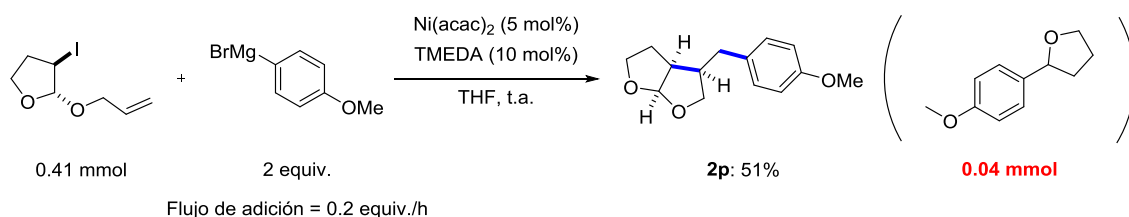
[a] Rendimientos de los isómeros aislados por cromatografía en columna.

A continuación se evaluó el transcurso de estas reacciones en presencia de nucleófilos de naturaleza no alquílica. En el caso de un reactivo de alquenilmagnesio la reacción dio muy buen resultado (**Esquema 58**).



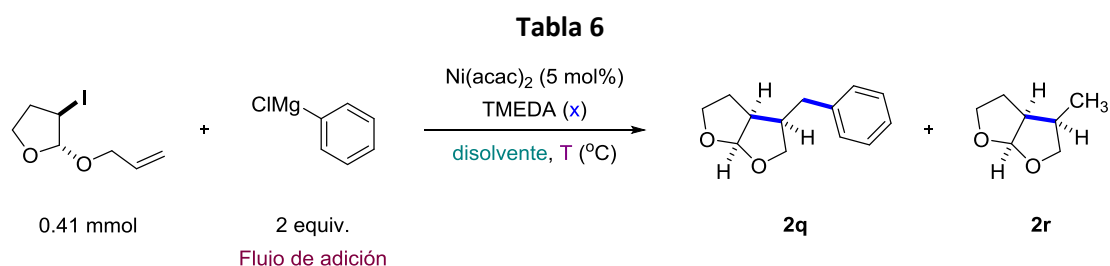
**Esquema 58**

El uso del bromuro de *p*-metoxifenilmagnesio condujo al producto de ciclación/acoplamiento con el haloacetal **15** con un rendimiento moderado (**Esquema 59**). Además, en este ensayo pudo detectarse el producto de la reacción del bromuro de *p*-metoxifenilmagnesio con THF, lo cual venía a reforzar la hipótesis de que en estas reacciones de naturaleza radicalica tendrían lugar fenómenos de abstracción de H del disolvente por parte de los radicales intermedios.



Esquema 59

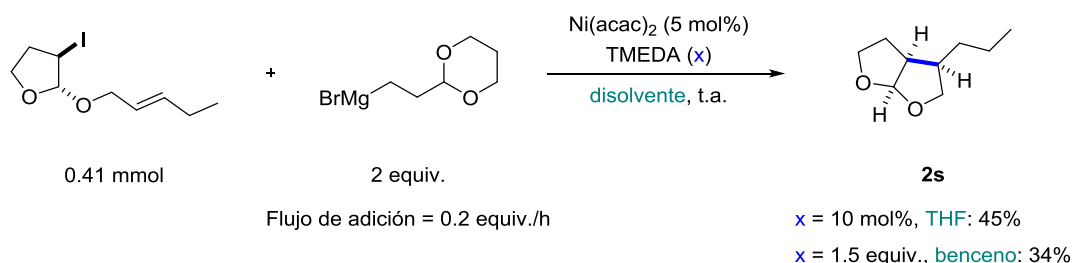
Por otra parte, el empleo del cloruro de fenilmagnesio como nucleófilo condujo a un bajo rendimiento y a la presencia del producto de ciclación-deshalogenación, por lo que se adoptó la estrategia de usar benceno como disolvente comprobando así que el rendimiento aumentaba al minimizar una vez más los procesos de abstracción de H por parte del radical alquílico (**Tabla 6**). En este caso, el colapso del intermedio de aril-Ni(II) con el radical resultante de la ruptura homolítica C-I y posterior ciclación requeriría una mayor energía, lo cual alargaría el tiempo de vida de la especie radicalica, favoreciendo de esta forma la aparición de estos procesos paralelos en presencia de THF. Además, las reacciones en benceno no se veían influidas por las modificaciones en las condiciones de temperatura y flujo de adición.



Entrada	X	disolvente	Flujo de adición	T (°C)	2q (%)	2r (%)
1	10 mol%	THF	0.2 equiv./h	25	37	9
2	1.5 equiv.	Benceno	0.2 equiv./h	25	69	0

3	1.5 equiv.	Benceno	12.5 equiv./h	0	69	0
---	------------	---------	---------------	---	----	---

Como mencionamos anteriormente, estos acoplamientos cruzados de tipo Kumada catalizados por Ni presentaban muy buen comportamiento cuando se llevaban a cabo a partir de yoduros secundarios. En cambio, cuando empleamos un sustrato cuya ciclación radicalica daba lugar a un radical secundario (**8**, **Esquema 57**), los rendimientos resultaron bajos. Con el fin de indagar sobre las razones de este resultado se llevó a cabo la reacción sobre el yodoacetal que se muestra en el **Esquema 60** empleando como disolvente tanto THF como benceno, recuperándose exclusivamente en ambos casos el producto de ciclación/reducción.

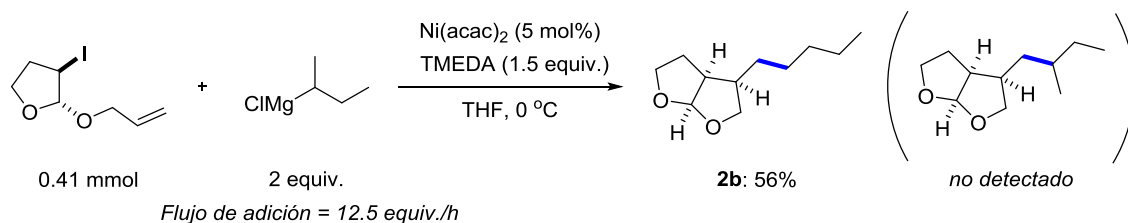


**Esquema 60**

Esto indicaría que la coordinación del radical secundario generado tras la ciclación del radical alquílico resultante tras la ruptura homolítica del enlace C-I con el complejo de Ni sería un proceso lo suficientemente desfavorable como para no tener lugar en las condiciones de reacción. No hay que olvidar que dicho colapso corresponde a la etapa limitante de velocidad en estos procesos. Como ensayos adicionales se probó la reacción del mismo sustrato con cloruro de fenilmagnesio usando benceno como disolvente, con el objetivo de descartar fenómenos de  $\beta$ -eliminación de H que condujesen al producto de **2s**. Los ensayos realizados en los que se probaron distintas velocidades de adición del magnesiano, diferentes temperaturas, y el efecto de sustituir TMEDA por el ligando tridentado PMDETA no mejoraron los resultados.

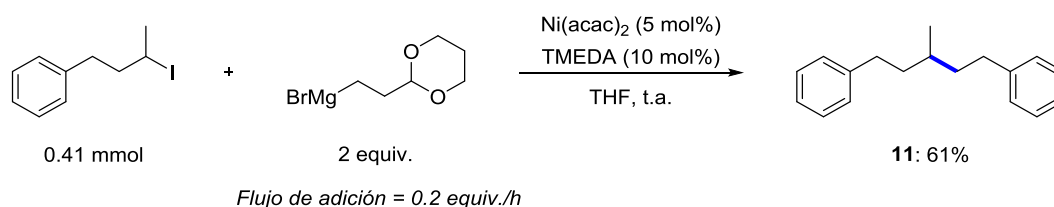
Dadas las posibilidades que abre el empleo de reactivos de alquilmagnesio secundarios en esta reacción, nos propusimos evaluar su compatibilidad con este tipo de reactivos. El empleo de cloruro de ciclopropilmagnesio dio buen resultado (**2m**, **Esquema 54**), pero en presencia de un magnesiano secundario de cadena abierta (cloruro de sec-butilmagnesio) la reacción rendía el producto de acoplamiento isomerizado hacia *n*-butilo (**Esquema 61**). Con relación a este último experimento cabría puntualizar que, debido a que la disolución comercial de este reactivo de Grignard era en  $\text{Et}_2\text{O}$  el complejo catalítico presentaba problemas de solubilidad, lo que se solventó de nuevo

añadiendo TMEDA como aditivo. La isomerización completa del resto alquílico que proviene del nucleófilo sería indicativa de que estarían sucediendo procesos de  $\beta$ -eliminación sobre especies de alquil-Ni intermedias con posterior reinserción de la olefina al metal con la regioquímica contraria.



**Esquema 61**

A la vista de este resultado se proyectó el estudio de la reacción sobre electrófilos alquílicos secundarios de cadena abierta, pues los yoduros secundarios cíclicos sí que habían mostrado muy buen comportamiento en estas reacciones. El ensayo mostrado en el **Esquema 62** procedió con un buen rendimiento. La ausencia del producto de acoplamiento lineal indicaría que los procesos de  $\beta$ -eliminación de H no ocurren sobre el resto alquílico que proviene del electrófilo.

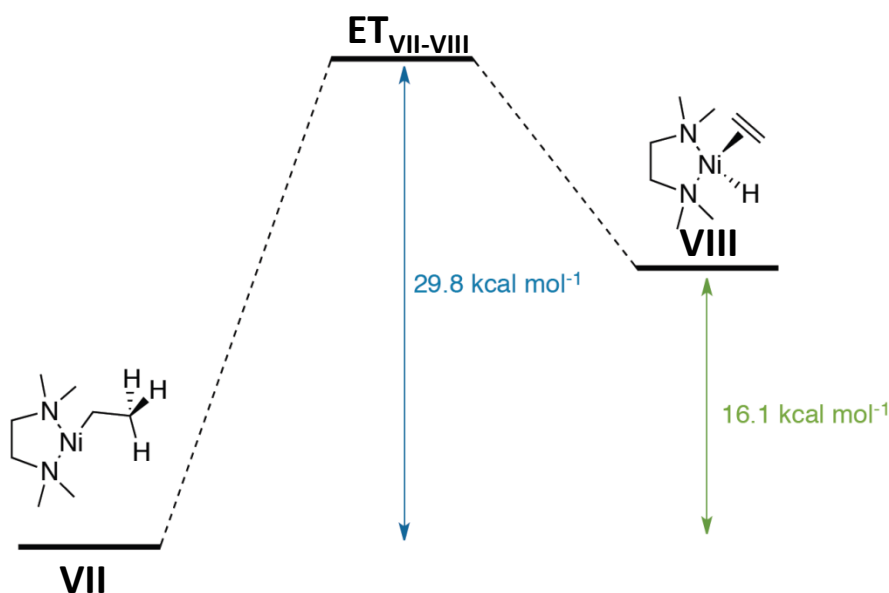


**Esquema 62**

Cabe subrayar la importante información mecanística que estos datos nos estarían aportando, ya que si la  $\beta$ -eliminación no tiene lugar sobre el resto alquílico procedente del electrófilo, una posible explicación sería que esos procesos no tuvieran lugar sobre especies de Ni(III) resultantes del colapso del radical alquílico con el Ni. Eso significaría que los procesos de  $\beta$ -eliminación de H tendrían que ocurrir antes de ese colapso, esto es sobre las especies de Ni(I) o Ni(II).

Para ahondar en este aspecto nos servimos de nuevo de los cálculos mecanocuánticos como herramienta. Partiendo del complejo alquil-Ni(I) las elevadas energías de activación para este proceso permitirían descartar que tuviera lugar en las condiciones de reacción (**Esquema 63**). Recordemos que Z. Lin también había constatado que estos

procesos sobre especies de Ni(I) eran desfavorables, tanto con ligandos tpy como con bpy.<sup>44</sup>



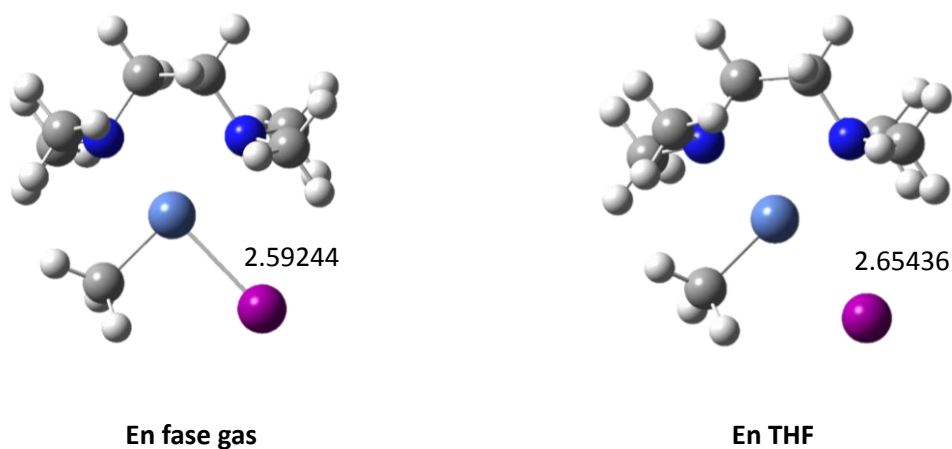
B3LYP/6-31G(d) (C,H,O,N) / LANL2DZ (Ni, I) D(E+ZPE) (kcal mol<sup>-1</sup>)

Esquema 63

El estudio computacional de los procesos de  $\beta$ -eliminación sobre especies de Ni(II) resulta más complejo, ya que al tratarse de especies  $d^8$  con geometría planocuadrada se requeriría la descoordinación de alguno de los ligandos para generar una vacante coordinativa donde tuviera lugar el proceso de  $\beta$ -eliminación. Si revisamos la bibliografía, la especie de Ni(II) ha sido propuesta en varias ocasiones como un complejo catiónico donde el haluro se encuentra fuera de la esfera de coordinación del metal, pero la simulación de estos fenómenos de separación de cargas mediante cálculos computacionales en fase gas es muy complicada y conduce a datos no concluyentes. No obstante, introduciendo los parámetros del disolvente en los cálculos se observa un aumento en la distancia Ni-I para los complejos de Ni(II), lo que sugiere que el disolvente propiciaría la descoordinación del átomo de yodo del centro metálico (**Figura 14**). Basándonos en esto no sería descabellado proponer que los procesos de  $\beta$ -eliminación estuvieran sucediendo en este punto del ciclo catalítico. Hu ya había observado fenómenos de  $\beta$ -eliminación sobre complejos de Ni(II) con ligando N<sub>2</sub>N tipo

<sup>44</sup> M. S. Cheung, F. K. Sheong, T. B. Marder, Z. Lin, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7480-7488.

pinza y apuntaba que esos procesos serían reversibles y termodinámicamente desfavorables de acuerdo con las observaciones experimentales y los cálculos DFT.<sup>53</sup>



**Figura 14**

Sin embargo, en el trabajo desarrollado en nuestro grupo de investigación sobre acoplamientos de yoduros arílicos y haluros de alquilzinc catalizados por Ni, se había planteado que los procesos de  $\beta$ -eliminación sí tenían lugar sobre especies de Ni(III), pues se observaba dependencia de este fenómeno con la sustitución del anillo arílico, lo que llevó a pensar que estos procesos tendrían lugar después de darse la adición oxidante sobre el electrófilo. Hay que tener en cuenta que las propiedades de estos complejos de (alquil)(aril)Ni(III) no tienen por qué ser las mismas que las de los complejos de dialquil-Ni(III), pero podría buscarse una explicación alternativa a la  $\beta$ -eliminación de H selectiva observada en los acoplamientos alquilo-alquilo.

Así, retomando los antecedentes bibliográficos, en un trabajo reciente el grupo de Vicic aisló y caracterizó el complejo de Ni(III) que se muestra en la **Figura 15**.<sup>40</sup>

<sup>53</sup> J. Breitenfeld, O. Vechorkin, C. Corminboeuf, R. Scopelliti, X. L. Hu, *Organometallics* **2010**, 29, 3686-3689.

<sup>40</sup> S. Yu, Y. Dudkina, H. Wang, K. V. Kholin, M. K. Kadirov, Y. H. Budnikova, D. A. Vicic, *Dalton Trans.* **2015**, Advance Article.

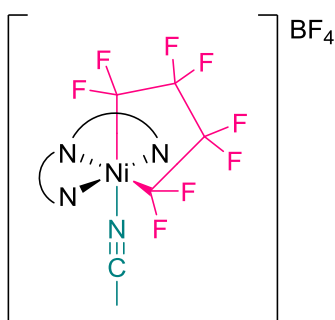
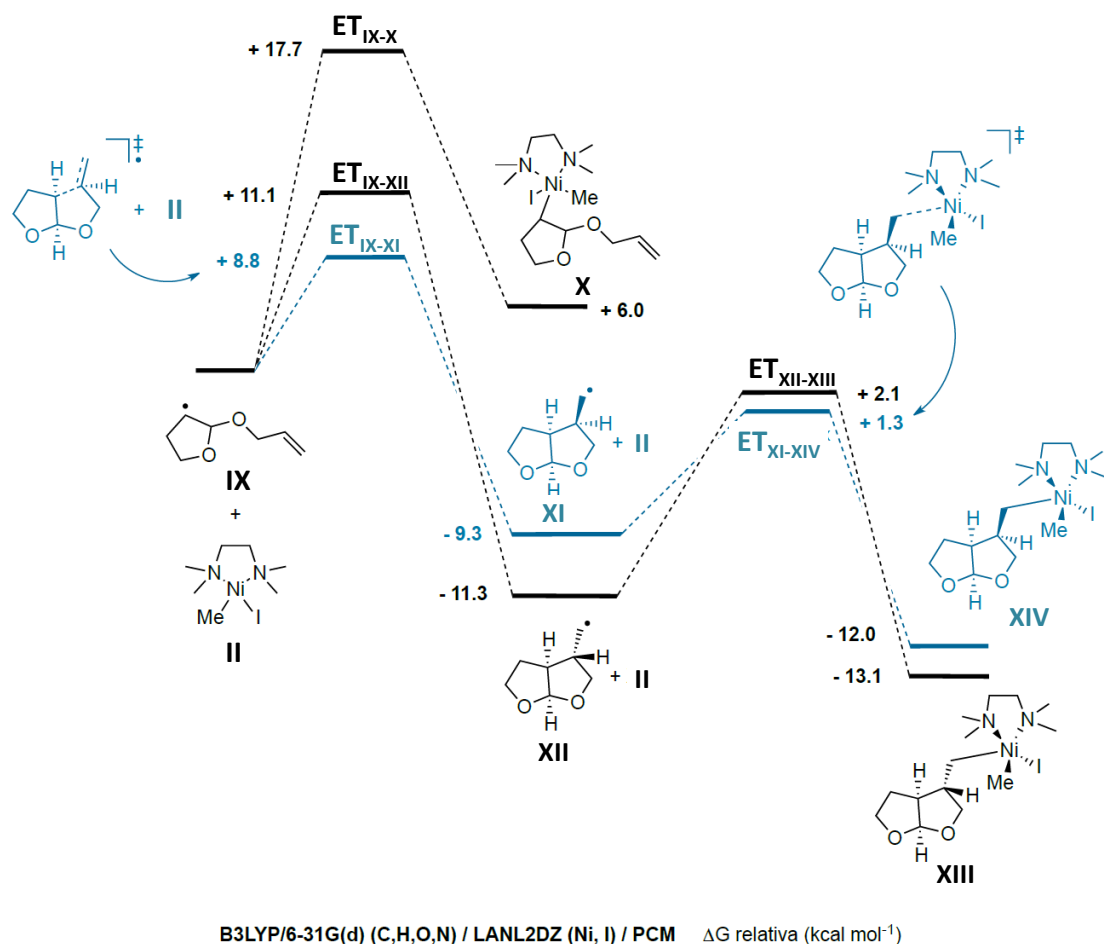


Figura 15

Como se puede observar, se trata de un complejo catiónico con el contraión fuera de la esfera de coordinación del metal, generando así una vacante de coordinación en una posición apical de la especie de geometría octaédrica. Si el resto alquílico que procede del electrófilo se situara en la otra posición apical del octaedro, se justifica que los procesos de  $\beta$ -eliminación no se den sobre esta cadena alquílica. Nuestro caso es diferente al tratarse de un ligando nitrogenado bidentado. No obstante, la coordinación adicional de un segundo ligando, bien TMEDA monocoordinada o bien el disolvente, podría conducir a una diferenciación de posiciones axial y apical de los restos alquílicos procedentes de nucleófilo y electrófilo y su disposición con respecto a una posible vacante coordinativa de manera que explique por qué sucede la  $\beta$ -eliminación de H sobre una cadena alquílica y no sobre la otra. Esto implica suponer que el complejo no experimentaría isomerización rápida que intercambiase las posiciones de los ligandos alquilo, pero sobre este aspecto no disponemos de ninguna información. La conclusión es que no tenemos realmente una explicación definitiva para la  $\beta$ -eliminación selectiva observada.

Por último se realizó un estudio computacional mecanístico para determinar si el mecanismo propuesto para los acoplamientos directos es extensible a los procesos de ciclación/acoplamiento. Para ello se empleó como sustrato modelo el radical alquílico **IX** (**Esquema 64**) proveniente de la ruptura homolítica C-I. El colapso de este radical alquílico previamente ciclado con el complejo de Ni(II) resultante muestra ser energéticamente compatible con las condiciones a las que transcurre la reacción. Sin embargo la coordinación del radical secundario sin ciclar al centro metálico para dar el complejo **X** es un proceso mucho más costoso, lo que justifica que no se observe producto de acoplamiento directo cuando se emplean como electrófilos este tipo de yodoacetales. Estos cálculos también justificarían la diastereoselectividad observada en la reacción, la cual emerge por un control cinético del proceso.

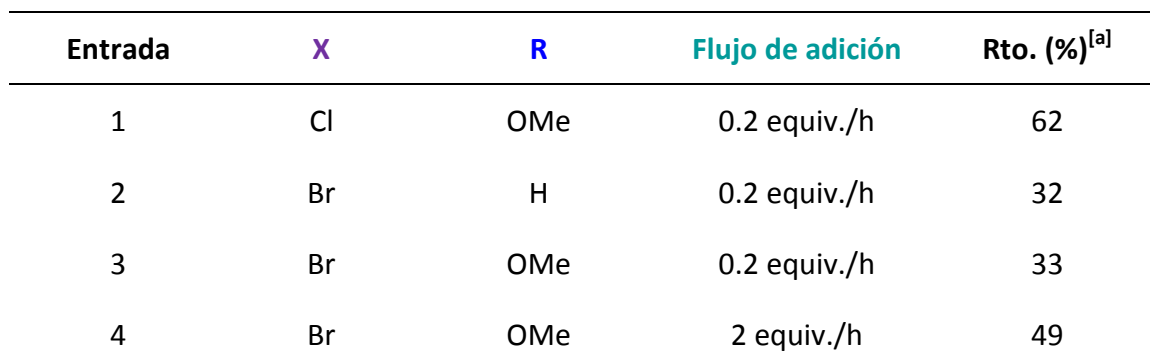
**Esquema 64**

Como conclusión de este capítulo podemos decir que se ha desarrollado un sistema catalítico que permite llevar a cabo acoplamientos entre yodoalcanos y haluros de alquilmagnesio de manera muy eficiente y compatible con una amplia variedad de grupos funcionales, evitando los problemas clásicos asociados a este tipo de acoplamientos alquilo-alquilo. La naturaleza radicalica de la reacción ha permitido extender la metodología a procesos en cascada de ciclación/acoplamiento, consiguiendo formar más de un enlace C-C en una sola operación sintética. Los estudios mecanísticos apuntan a que estas reacciones tienen lugar a través de un ciclo catalítico de tipo Ni(I)/Ni(II)/Ni(III).



Las reacciones de acoplamiento cruzado sobre electrófilos activados, como son los cloruros bencílicos y alílicos, constituyen un caso más especial de acoplamiento C-C, ya que en determinadas condiciones de reacción y empleando nucleófilos suficientemente fuertes es posible la formación del nuevo enlace sin necesidad de la intervención de un metal como catalizador. Sin embargo estas condiciones drásticas harían que este proceso fuese incompatible con la presencia de grupos funcionales susceptibles de ser atacados por el reactivo nucleófilo. También se favorecerían reacciones paralelas derivadas del empleo de reactivos alquílicos, como por ejemplo procesos de eliminación inducidos por el carácter básico de muchos nucleófilos. Por todo ello es conveniente el desarrollo de sistemas catalíticos para el acoplamiento cruzado sobre este tipo de sustratos que hagan posible que la reacción transcurra eficientemente en condiciones suaves y permita la presencia de grupos funcionales.

### Tabla 7

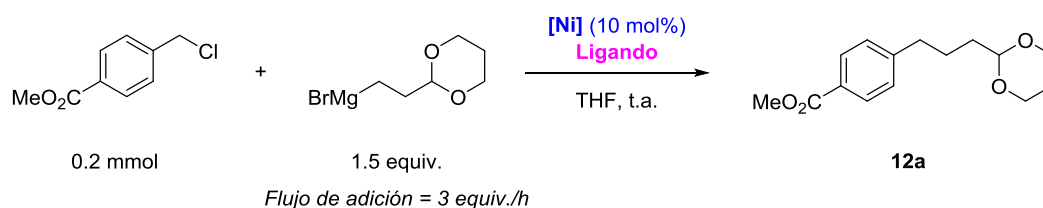


[a] Reacciones incompletas en todos los casos.

A la vista de estos resultados y siendo conscientes de la conveniencia de desarrollar procesos catalíticos más eficientes para el acoplamiento de estos sustratos decidimos profundizar sobre esta cuestión.

Como inicio del estudio de la reacción se examinó el acoplamiento sobre el cloruro de (*p*-metoxicarbonil)bencilo. Ya que nuestro objetivo era encontrar un sistema catalítico y unas condiciones de reacción que permitieran la presencia de grupos generalmente incompatibles con el empleo de reactivos de Grignard, elegimos un sustrato modelo que presentase un grupo éster para la optimización. Como nucleófilo se utilizó bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio, reactivo que también nos sirvió como modelo en el trabajo anterior sobre acoplamientos alquilo-alquilo. En primer lugar se evaluaron diferentes fuentes de Ni y distintos ligandos (**Tabla 8**). De acuerdo con lo observado anteriormente, la adición del magnesiano se efectuó a lo largo de 30 min o lo que es lo mismo, a una velocidad de 0.6 mmol/h.

**Tabla 8**



Entrada	Sal de Ni	Ligando	12a (Rto. %) <sup>[a]</sup>
1	Ni(acac) <sub>2</sub>	dppe (12 mol%)	0
2	Ni(acac) <sub>2</sub>	IMes (20 mol%)	40
3	Ni(acac) <sub>2</sub>	bpy (12 mol%)	35
4	Ni(acac) <sub>2</sub>	<sup>s</sup> Bu-Pybox (12 mol%)	46
5	Ni(acac) <sub>2</sub>	TMEDA (20 mol%)	80
6	NiCl <sub>2</sub> ·DME	TMEDA (20 mol%)	63
7	NiCl <sub>2</sub>	TMEDA (20 mol%)	58
8	NiI <sub>2</sub>	TMEDA (20 mol%)	39
9	Ni(py) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TMEDA (20 mol%)	60

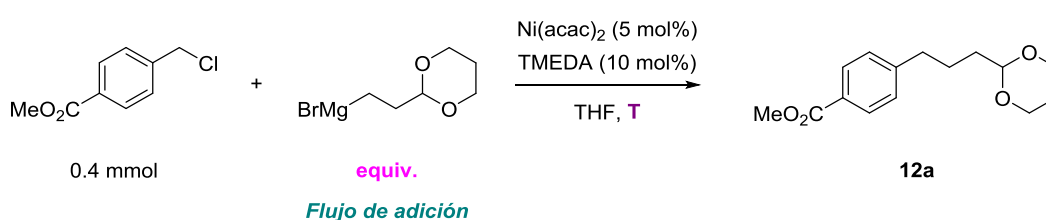
10                      Ni(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O                      TMEDA (20 mol%)                      58

[a] Rendimientos calculados por RMN-<sup>1</sup>H utilizando (1*E*,3*E*)-1,4-difenilbuta-1,3-dieno como patrón interno.

Como se recoge en la **Tabla 8**, cuando se ensayó un ligando que contenía P como átomos coordinantes la reacción no tenía lugar (Entrada 1). El empleo de un ligando carbénico ofrecía un rendimiento bajo (Entrada 2). Se comparó el efecto del uso de ligandos nitrogenados bi- y tridentados (Entradas 3-5) obteniéndose el mejor resultado cuando se empleaba TMEDA. En cuanto a la fuente metálica (Entradas 5-10) el mejor rendimiento lo seguía brindando el Ni(acac)<sub>2</sub> (Entrada 5).

Una vez seleccionado el sistema Ni/ligando óptimo se comprobó satisfactoriamente que la carga catalítica podía disminuirse a 5 mol% de Ni sin que esto afectase al rendimiento (Entrada 1, **Tabla 9**). A continuación se procedió a evaluar la influencia de la temperatura, número de equivalentes añadidos de reactivo magnesiano y el flujo de adición del mismo sobre la reacción (Entradas 2-8, **Tabla 9**), confirmando que todas las modificaciones introducidas afectaban negativamente en los rendimientos y las conversiones con respecto a los resultados obtenidos en condiciones iniciales de la optimización. Así, una bajada de temperatura originaba disminuciones notables en el rendimiento de la reacción produciéndose importantes cantidades de homoacoplamiento del electrófilo.

**Tabla 9**

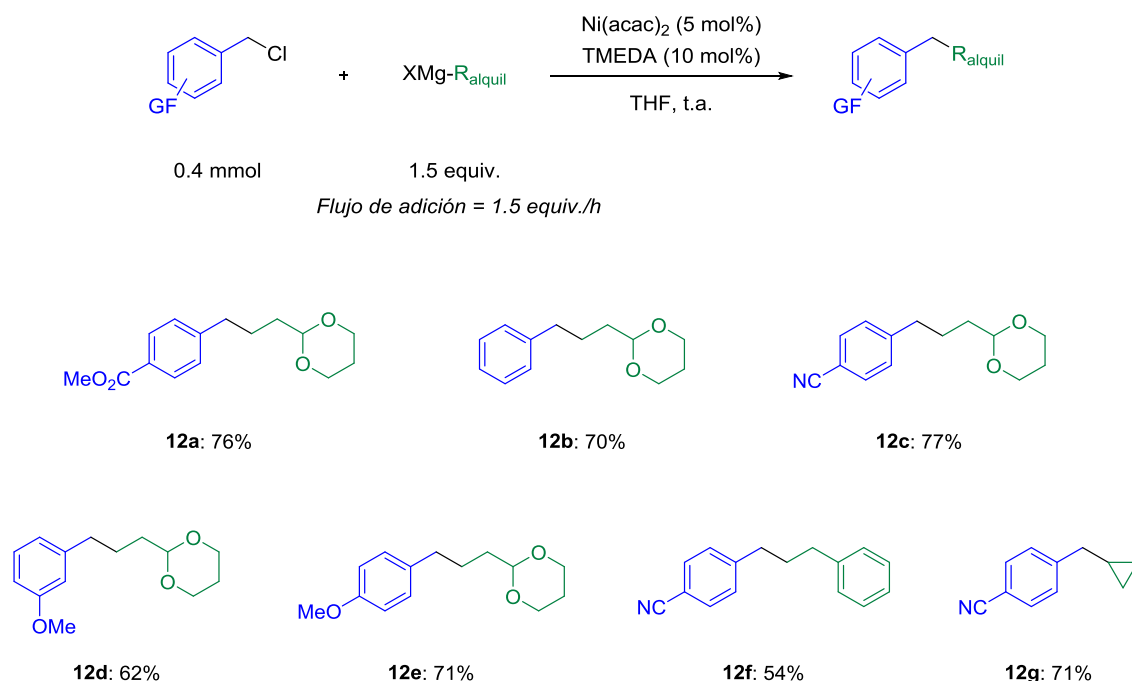


Entrada	<i>equiv.</i>	T (°C)	<i>Flujo de adición</i>	12a (Rto. %)
1	1.5	t.a.	1.5 equiv./h	76 <sup>[a]</sup>
2	1.2	t.a.	1.5 equiv./h	71 <sup>[a]</sup>
3	2	t.a.	1.5 equiv./h	63 <sup>[b]</sup>
4	1.5	t.a.	rápida	70 <sup>[a]</sup>

5	1.5	t.a.	0.15 equiv./h	39 <sup>[b][c]</sup>
6	1.5	0	1.5 equiv./h	55 <sup>[b][d]</sup>
7	1.5	0	rápida	5 <sup>[b]</sup>
8	1.5	60	1.5 equiv./h	43 <sup>[b]</sup>

[a] Rendimientos de los productos aislados tras la purificación por cromatografía en columna.  
 [b] Rendimientos calculados por RMN-<sup>1</sup>H utilizando (1*E*,3*E*)-1,4-difenilbuta-1,3-dieno como patrón interno. [c] 77% de conversión. [d] 81% de conversión.

Una vez seleccionadas las condiciones óptimas de reacción se decidió examinar la generalidad del proceso catalítico utilizando cloruros bencílicos diferentemente sustituidos y varios haluros de alquilmagnesio (**Esquema 65**).



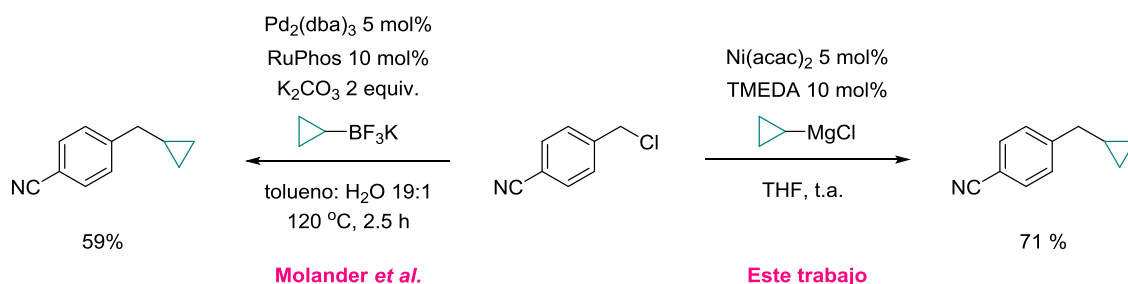
**Esquema 65**

Rendimientos de los productos aislados tras la purificación por cromatografía en columna.

La reacción resultó extensible al empleo de sustratos bencílicos no sustituidos, así como a aquellos que presentaban grupos funcionales tanto electrón-dadores (OMe) como electrón-atractores (CN, CO<sub>2</sub>Me). Este sistema catalítico además permitía el uso de otros nucleófilos que no contuviesen el grupo acetal, como cloruro de fenetilmagnesio y bromuro de ciclopropilmagnesio, por lo que a diferencia de las

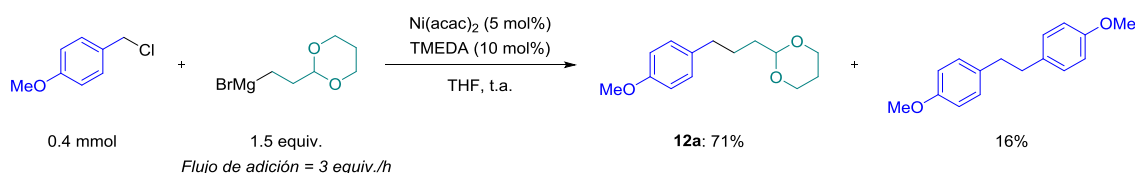
condiciones desarrolladas para el capítulo anterior éstas no mostraban tener una dependencia con respecto a la naturaleza del reactivo de Grignard.

La posibilidad de emplear haluro de ciclopropilmagnesio como nucleófilo abría una alternativa competitiva al uso de sales de ciclopropiltrifluoroborato en los acoplamientos catalizados por Pd descritos por el grupo de Molander (**Esquema 66**).<sup>58</sup> Generalmente el empleo de reactivos de Grignard resulta ventajoso con respecto al de reactivos de organoboro debido a que se acortan los pasos de síntesis, dado que una de las formas más habituales para preparar boronatos es a partir de magnesianos. Además el desarrollo de un procedimiento, puesto a punto por Knochel y colaboradores, para la preparación de haluros de ciclopropilmagnesio funcionalizados con un grupo éster<sup>93</sup> convertiría nuestra metodología en una aproximación todavía más interesante.



**Esquema 66**

Con respecto a nuestro procedimiento, hay que reseñar que los análisis de los crudos de las reacciones mediante GC-MS revelaban la formación de los productos de deshalogenación y homoacoplamiento de los correspondientes electrófilos bencílicos, la cual era más acusada cuando se empleaban como reactivo de Grignard cloruro de fenetilmagnesio y cloruro de butilmagnesio. De hecho, en la reacción de acoplamiento que daba lugar al producto **5** pudo aislarse un 16% de producto de homoacoplamiento (**Esquema 67**).

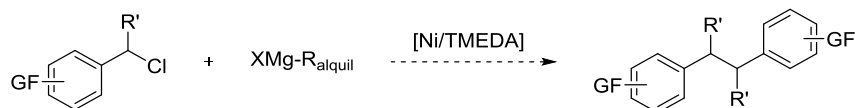


**Esquema 67**

<sup>58</sup> V. Colombel, F. Rombouts, D. Oehrich, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2966-2970.

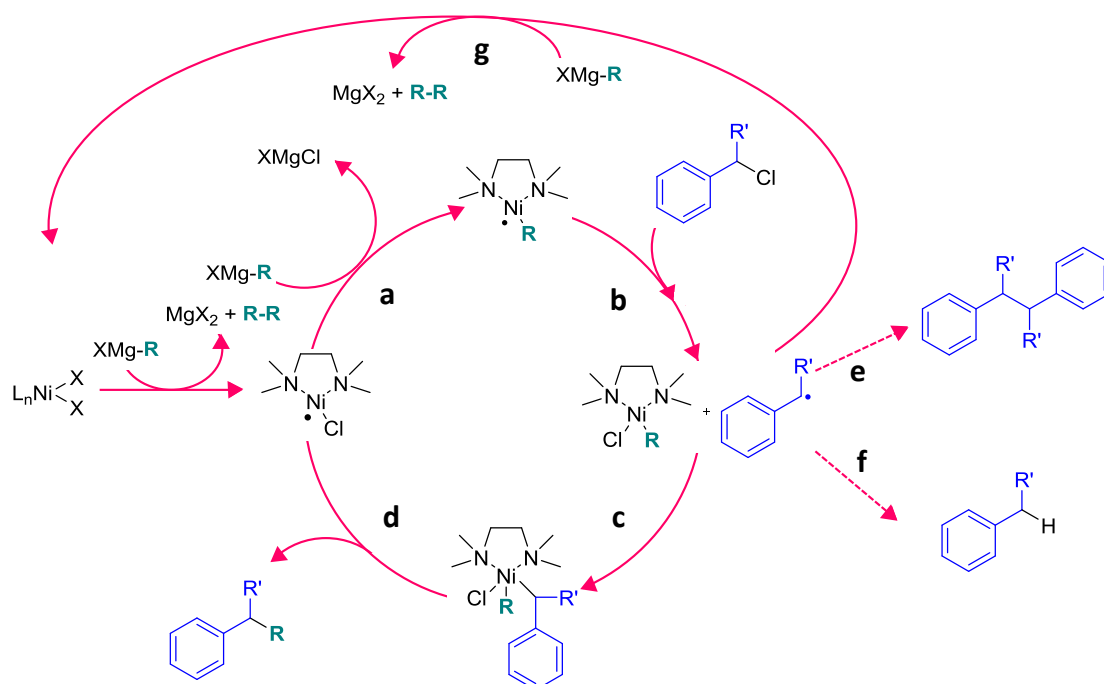
<sup>93</sup> V. A. Vu, I. Marek, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 351-352.

Por otra parte, el empleo de cloruros bencílicos secundarios como sustratos también conducía mayoritariamente a producto de homoacoplamiento del electrófilo (**Esquema 68**). Este hecho suponía una limitación importante, ya que restringía el alcance de la reacción a cloruros bencílicos primarios e impedía el posible desarrollo de una versión estereoselectiva de la reacción.



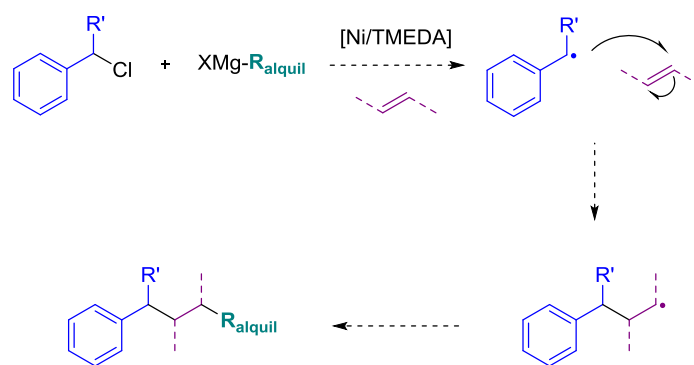
**Esquema 68**

Asumiendo que tiene lugar un mecanismo análogo al descrito anteriormente para los acoplamientos alquilo-alquilo, el hecho de que tanto la disminución de la temperatura de reacción como el empleo de sustratos bencílicos secundarios favorecieran la aparición de producto de homoacoplamiento sería indicativo de que el radical bencílico, formado tras la ruptura homolítica del enlace C-Cl (etapa **b**, **Esquema 69**), era lo suficientemente estable como para que el colapso del mismo con el complejo de Ni(II) (etapa **c**) fuese más lento, por lo cual esos radicales terminarían reaccionando consigo mismos (**e**), o en menor medida abstrayendo un H del medio (**f**). El papel reductor del reactivo de alquilmagnesio sería esencial para regenerar la especie de Ni(0) a partir de Ni(II) (**g**), cerrando así el ciclo catalítico. Esto justificaría la evolución del electrófilo bencílico hacia la formación de producto de homoacoplamiento del mismo como producto mayoritario.

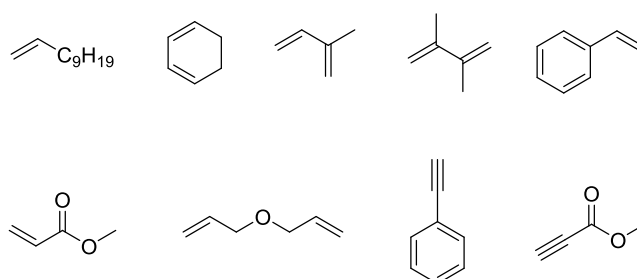


Esquema 69

No obstante esa reactividad podía abrir otras posibilidades. Basándonos en los antecedentes y nuestra experiencia en cuanto al aprovechamiento de la reactividad de los radicales alquílicos intermedios previos al acoplamiento cruzado, nos planteamos la viabilidad de llevar a cabo procesos multicomponente. Es decir, si introducíamos en el medio de reacción un sustrato que contuviese insaturaciones en su estructura, el radical bencílico intermedio podría adicionarse rápidamente a dicha insaturación para formar otro radical, el cual ya no sería de naturaleza bencílica y colapsaría con la especie de Ni(II) conduciendo al producto de acoplamiento cruzado (**Esquema 70**). De esta manera podría conseguirse formar dos enlaces C-C intermolecularmente y en una sola operación sintética accediendo a productos no cíclicos, lo cual es obviamente inevitable en la versión intramolecular.

**Esquema 70**

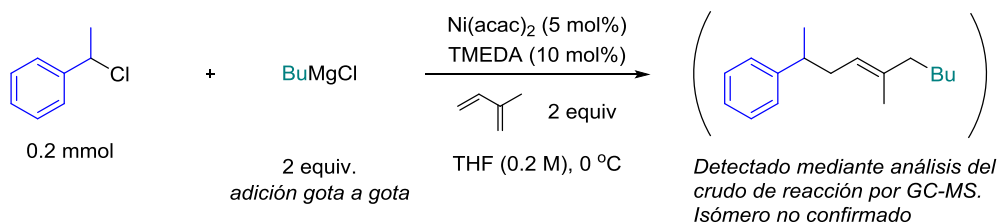
Con este objetivo en mente se llevaron a cabo numerosos experimentos en los que se ensayó una amplia variedad de aditivos (**Figura 16**) en diferentes cantidades y condiciones de reacción y empleando distintos electrófilos y nucleófilos. El procedimiento elegido para la exploración de los crudos de reacción fue el análisis mediante GC-MS.

**Figura 16**

Sólo el empleo del isopreno como aditivo permitió detectar un producto que podría corresponder a la reacción entre los tres componentes. En particular, en presencia del cloruro de butilmagnesio como reactivo de Grignard se pudo observar el producto de adición-acoplamiento en las condiciones que se muestran en el **Esquema 71**. Aun así en el cromatograma del crudo se podía percibir que el producto mayoritario de reacción seguía siendo el de homoacoplamiento del sustrato bencílico. También se apreciaba el producto de adición de dos fragmentos bencílicos al isopreno. Si el ensayo se llevaba a cabo a temperatura ambiente, se ralentizaba la adición del reactivo magnesiano, se aumentaba la concentración de la reacción (de 0.2 M a 1 M con respecto al cloruro bencílico) o se añadía más cantidad de isopreno se observaba disminución de producto multicomponente en todos los casos. Cabe precisar que, aunque todavía no se ha conseguido aislar el producto referido como el de adición-acoplamiento, para identificarlo de manera inequívoca y caracterizarlo, el análisis de las fragmentaciones en el espectro de masas indica que, efectivamente, su estructura

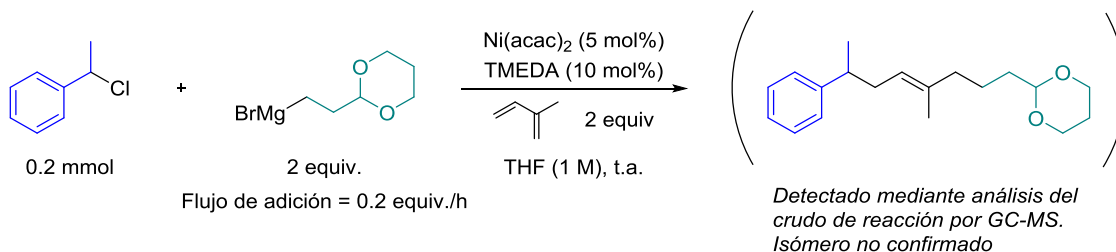


correspondería a dicho producto. Hay que señalar también que, hasta el momento, no tenemos información sobre la regioselectividad de la adición.



**Esquema 71**

También la adición del bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio como nucleófilo permitió advertir la formación del producto de adición-acoplamiento (**Esquema 72**). Las diferentes variaciones en las condiciones de reacción conducían, en todos los casos ensayados, a la disminución o desaparición de este producto. En este caso el producto identificado como el de adición-acoplamiento tampoco ha podido ser aislado ni caracterizado, por lo que no se ha podido establecer categóricamente su estructura ni su regioquímica.



**Esquema 72**

El empleo de otros electrófilos, incluyendo un yoduro de naturaleza no bencílica, (**Figura 17**), y de nucleófilos como el cloruro de fenetilmagnesio y el cloruro de fenilmagnesio no ofreció resultados positivos en este sentido, rindiendo en su lugar producto de homoacoplamiento mayoritariamente y en algunos casos cantidades menores de producto de acoplamiento cruzado.

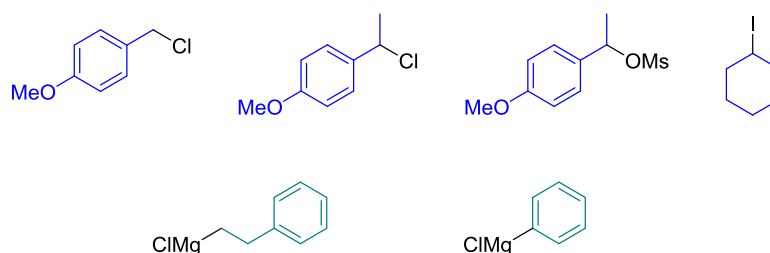


Figura 17

Los resultados, aunque muy preliminares, son esperanzadores. Aún queda mucho por investigar en este campo. Las reacciones multicomponente catalizadas por un metal de transición a partir de electrófilos orgánicos, moléculas que contienen insaturaciones y reactivos organometálicos han mostrado ser una herramienta de gran potencial sintético e interés conceptual. Las investigaciones llevadas a cabo sobre este tipo de procesos por los grupos de Kambe<sup>94</sup> y Sigman<sup>95</sup> son una innegable muestra de ello.

Adicionalmente, en el transcurso de nuestras investigaciones pudo hacerse una observación reveladora. Como ya se mencionó en la introducción, Kambe y Knochel han trabajado ampliamente en el empleo de aditivos insaturados para llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado.<sup>22,24,25</sup> En nuestro caso, durante el estudio del efecto de los aditivos, mostrados en la **Figura 16**, sobre la reacción de acoplamiento cruzado entre cloruros bencílicos y haluros de alquilmagnesio, se advirtió la tendencia de algunos de estos aditivos a favorecer la disminución de los subproductos deshalogenado y homoacoplado.

Con relación a este hecho, pudo comprobarse que los cromatogramas obtenidos del análisis por GC-MS de los crudos correspondientes a los experimentos donde se usaba el dialil éter (DAE) como aditivo correspondían a unas reacciones extraordinariamente limpias. La **Figura 18** y la **Figura 19** muestran como ejemplo los cromatogramas resultantes de la reacción entre el cloruro de *p*-metoxibencilo y el cloruro de butilmagnesio en presencia del sistema catalítico Ni/TMEDA y el sistema Ni/DAE (empleando como cantidad de aditivo 1 equiv. con respecto al electrófilo), respectivamente. El aditivo conseguía eliminar la formación del derivado deshalogenado y hacía disminuir considerablemente el producto de homoacoplamiento.

<sup>94</sup> [a] J. Terao, S. Nii, F. A. Chowdhury, A. Nakamura, N. Kambe, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 905-908.; [b] J. Terao, F. Bandob, N. Kambe, *Chem. Commun.* **2009**, 7336-7338.

<sup>95</sup> L. Liao, R. Jana, K. B. Urkalan, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5784-5787.

<sup>22</sup> A. Devasagayaraj, T. Stüdemann, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2723-2725.

<sup>24</sup> [a] A. E. Jensen, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 79-85.; [b] R. Giovannini, T. Stüdemann, A. Devasagayaraj, G. Dussin, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3544-3553.; [c] R. Giovannini, T. Stüdemann, G. Dussin, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2387-2390.

<sup>25</sup> J. Terao, H. Todo, A. Ikumi, H. Watanabe, A. Ikumi, N. Kambe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6180-6182.

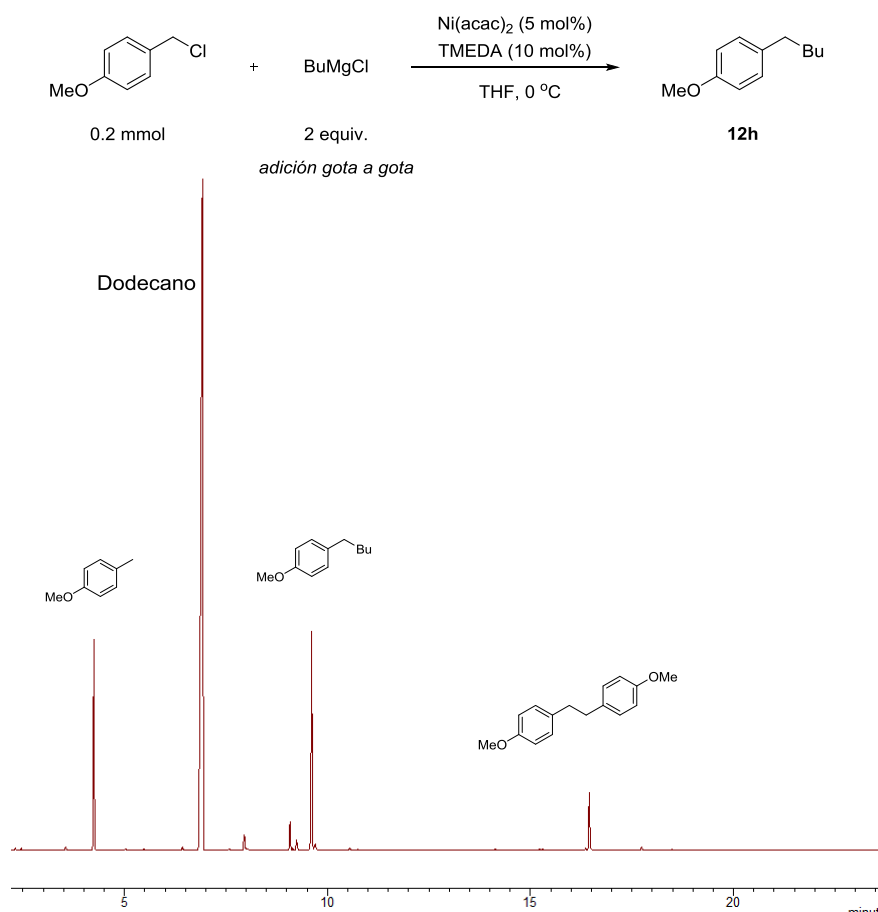
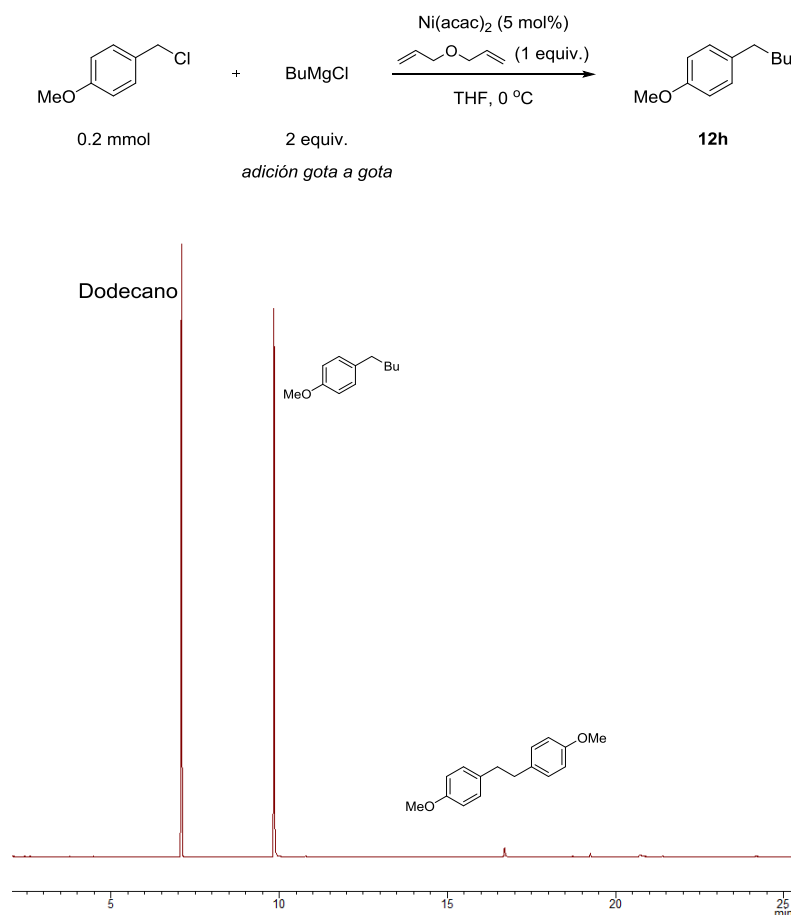
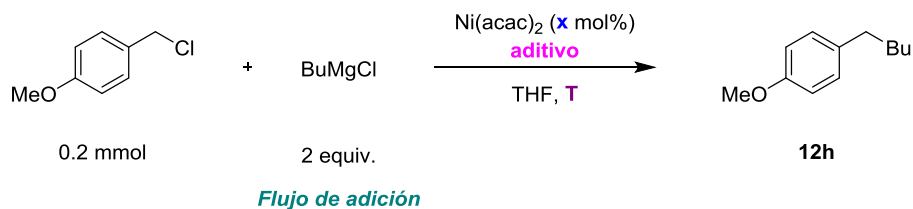


Figura 18

**Figura 19**

Siendo conscientes del efecto tan beneficioso que ejercía el aditivo DAE sobre la reacción de acoplamiento cruzado nos dispusimos a optimizar las condiciones de reacción en esta nueva circunstancia (**Tabla 10**).

**Tabla 10**

Entrada	x (mol%)	aditivo (mol%)	Flujo de adición	T (°C)	Rto. (%) <sup>[a]</sup>
1	5	-	gota a gota	-30	50
2	5	TMEDA (10)	3 equiv./h	t.a.	29

3	5	DMB (100)	gota a gota	0	50
4	5	DAE (100)/ TMEDA (10)	gota a gota	t.a.	65
5	5	DAE (100)/ TMEDA (10)	gota a gota	0	85
6	5	DAE (100)	gota a gota	0	93
7	5	DAE (100)	gota a gota	-30	99 (90) <sup>[b]</sup>
8	5	DAE (100)	rápida	-30	99 <sup>[c]</sup>
9	5	DAE (100)	3 equiv./h	-30	99
10	5	DAE (20)	gota a gota	-30	96
11	5	DAE (10)	gota a gota	-30	90
12	5	DAE (5)	gota a gota	-30	69

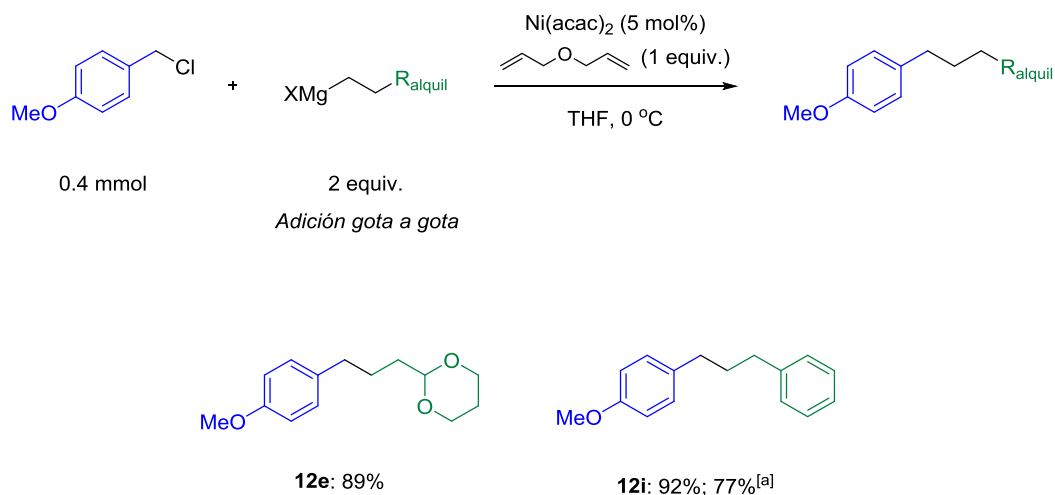
[a] Rendimientos calculados por GC empleando dodecano como patrón interno. [b] Rendimiento del producto aislado tras la purificación por cromatografía en columna. [c] Se detectaron trazas de producto de deshalogenación del electrófilo y acoplamiento con el resto butilo isomerizado.

Como se puede observar en la **Tabla 10**, el rendimiento de la reacción empleando 2,3-dimetil-1,3-butadieno (DMB) como aditivo (entrada 3) no mejoraba con respecto al proporcionado por la reacción en ausencia de aditivo y ligando (entrada 1). En cambio la adición de DAE repercutía en una mejora del rendimiento, más acusada si se prescindía del uso de TMEDA como ligando adicional (entradas 4-7). Este aditivo permitía disminuir la temperatura de la reacción a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  dando lugar a rendimientos cuantitativos. Los rendimientos no se ven afectados por la velocidad de adición del reactivo de Grignard (entradas 8 y 9), lo que probaría la alta velocidad con la que tiene lugar la reacción. El empleo de cantidades menores de DAE empeoraba los resultados (entradas 10-12).

A la vista de este nuevo sistema catalítico tan reactivo quisimos probar su extensión a otros reactivos de Grignard, comprobando que cuando se utilizaba el cloruro de fenetilmagnesio y el bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio la reacción seguía ofreciendo rendimientos excelentes (

**Esquema 73**). El empleo de DAE como ligando permitía llevar a cabo la reacción con el reactivo de Grignard que contiene un grupo acetal a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . En este punto hay que recordar que esto no es posible en la reacción catalizada por Ni/TMEDA sobre yoduros alquílicos, donde la adición de este magnesiano ha de hacerse lentamente y a

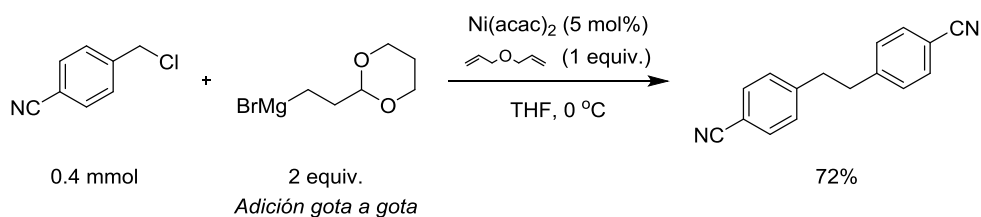
temperatura ambiente dada la estabilidad adicional que conferiría el grupo acetal a las especies alquilníquel intermedias. En el caso del acoplamiento del resto fenetilo la temperatura de reacción podía bajarse a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , al igual que ocurría con el resto butilo, accediendo al producto con un buen rendimiento.



### Esquema 73

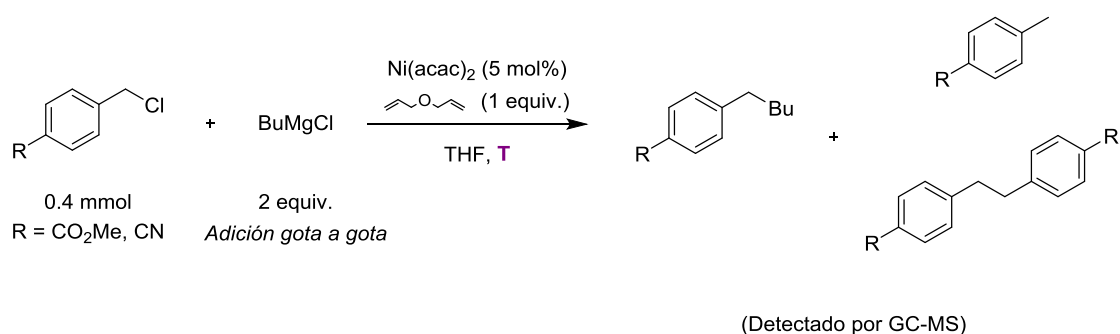
Rendimientos de los productos aislados tras la purificación por cromatografía en columna. [a] Reacción a  $T = -30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Sin embargo, cuando el anillo aromático presentaba los sustituyentes electrón-atractores  $p\text{-CO}_2\text{Me}$  y  $p\text{-CN}$  no pudo obtenerse el producto de acoplamiento cruzado en las reacciones con bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio. En el caso del  $p$ -(clorometil)benzoato de metilo la reacción a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  daba lugar a una mezcla compleja, presumiblemente de productos de ataque al grupo éster por parte del nucleófilo y descomposición del sustrato, en la que, mediante el análisis del crudo por RMN- $^1\text{H}$  y GC-MS, sólo pudo identificarse el producto de homoacoplamiento del reactivo de Grignard. En la reacción del  $p$ -(clorometil)benzonitrilo se generaba el producto de homoacoplamiento del electrófilo que fue aislado mediante cromatografía en columna con un 72% de rendimiento (**Esquema 74**).



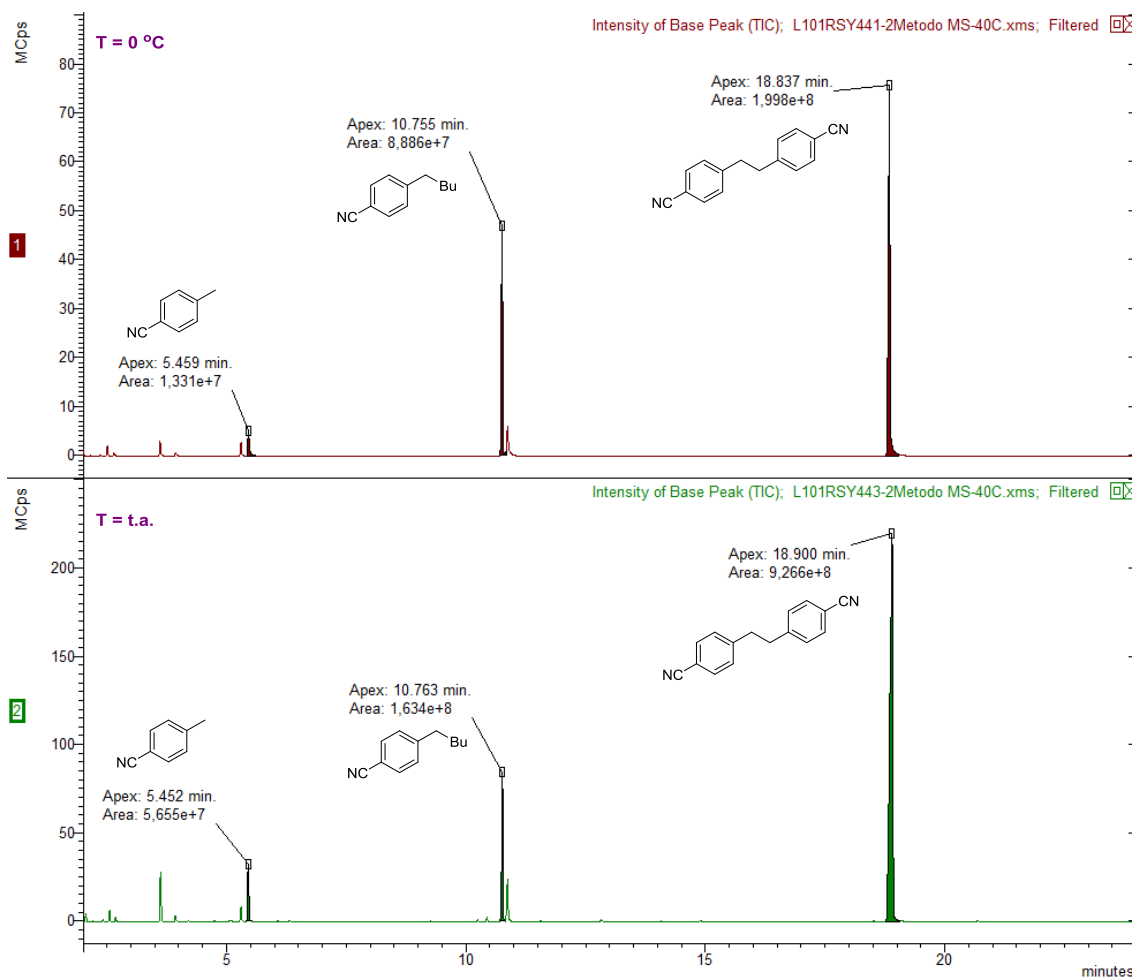
### Esquema 74

La reacción de ambos sustratos, el *p*-(clorometil)benzoato de metilo y el *p*-(clorometil)benzonitrilo, con cloruro de butilmagnesio procedía con formación de cantidades importantes de los productos de deshalogenación y homoacoplamiento de los electrófilos, según podía observarse mediante el análisis del crudo de reacción por GC-MS (**Esquema 75**).



**Esquema 75**

En la **Figura 20** se muestra el cromatograma resultante del análisis de una alícuota de la mezcla de reacción mediante GC-MS cuando se emplea el *p*-(clorometil)benzonitrilo. En él puede apreciarse que el producto de homoacoplamiento del electrófilo es el compuesto mayoritario de la reacción. Además, el aumento de la temperatura a la que se realiza el ensayo, temperatura ambiente en lugar de 0 °C, provoca un incremento de los productos deshalogenado y homoacoplado.

**Figura 20**

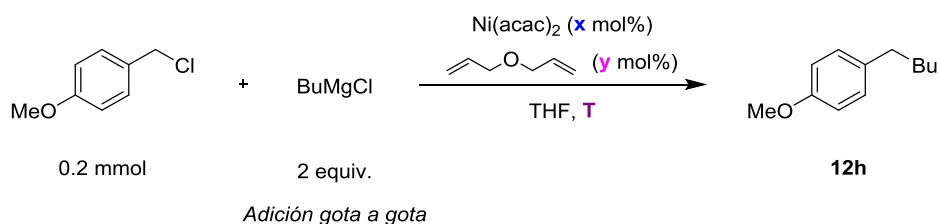
Por tanto, este sistema catalítico estaría limitado al empleo de cloruros bencílicos con sustituyentes electrón-dador, a diferencia del sistema Ni/TMEDA que permitía el uso de electrófilos diversamente sustituidos. Por otro lado, la estabilidad intrínseca de los radicales bencílicos *para*-sustituidos no estaría relacionada con la naturaleza electrón-dadora o atractora de los grupos contenidos en dichos radicales, por lo que de momento no se ha podido explicar las diferencias observadas entre los respectivos sistemas catalíticos desarrollados.<sup>96</sup>

También se quiso evaluar la eficiencia de la reacción en presencia de cargas catalíticas menores (**Tabla 11**). Se comprobó satisfactoriamente que la reacción seguía siendo cuantitativa, incluso disminuyendo la cantidad de Ni a 1 mol%, llevando a cabo la reacción a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  (entrada 1).

<sup>96</sup> N. K. Singh, P. L. A. Popelier, P. J. O'Malley, *Chem. Phys. Lett.* **2006**, 426, 219-221.



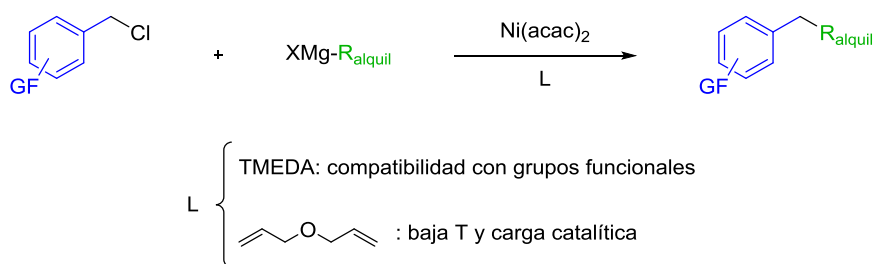
Tabla 11



Entrada	x (mol%)	y (mol%)	T (°C)	12h (Rto. %) <sup>[a]</sup>
1	2.5	50	-30	99
2	2.5	10	-30	99 <sup>[b]</sup>
3	1	20	0	99 (91) <sup>[c]</sup>
4	1	4	-30	92

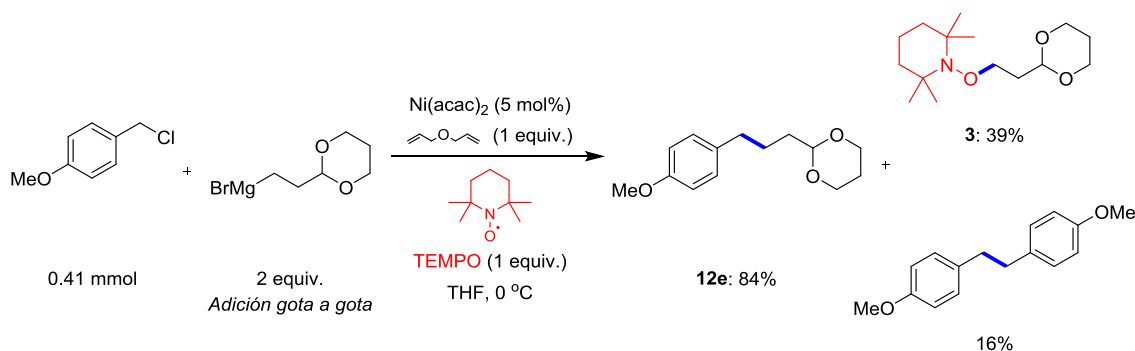
[a] Rendimientos calculados por GC empleando dodecano como patrón interno. [b] Se detectaron trazas de producto de deshalogenación del electrófilo y acoplamiento con el resto butilo isomerizado. [c] Rendimiento del producto aislado tras la purificación por cromatografía en columna.

En este punto podíamos afirmar que estábamos ante dos sistemas catalíticos basados en catalizadores de Ni diferentes entre sí. La presencia de TMEDA como ligando permitía llevar a cabo la reacción en presencia de diversos grupos funcionales de manera eficaz. El empleo de DAE como aditivo aceleraba el proceso, haciendo posible llevarlo a cabo a baja temperatura y disminuyendo la carga catalítica (**Esquema 76**).

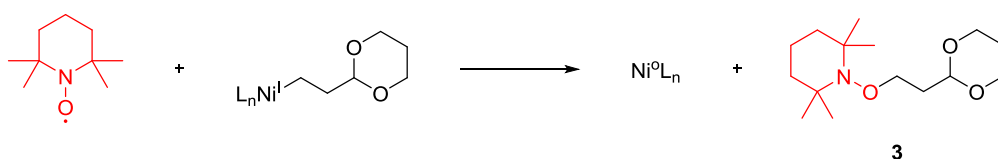


Esquema 76

A la vista de esta diferencia de reactividades entre ambos sistemas catalíticos se indagó acerca de la naturaleza de la reacción catalizada por el sistema Ni/DAE. Con este objetivo se probó la reacción en presencia de 1 equiv. del inhibidor radicalico TEMPO (**Esquema 77**).

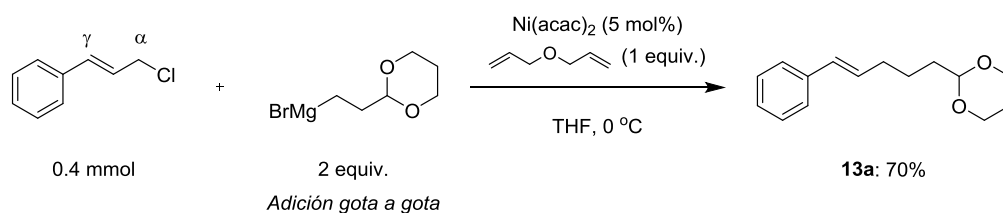
**Esquema 77**

El hecho de que se obtuviese producto de reacción de la especie radicalica TEMPO con el resto alquílico proveniente del nucleófilo (**3**) sugeriría que el proceso es de naturaleza radicalica, ya que para dar lugar al producto **3** se propone que el inhibidor reacciona con una especie de alquil-Ni(I) intermedia (**Esquema 78**). Esto estaría de acuerdo con un mecanismo en el que interviniese un ciclo catalítico de tipo Ni(I)/Ni(II)/Ni(III) tal como sucedía en las reacciones catalizadas por Ni/TMEDA. No obstante, el rendimiento con el que se obtiene el producto de acoplamiento cruzado **9** disminuye muy poco con respecto a la reacción en ausencia del inhibidor radicalico, lo que indicaría que aunque la reacción de las especies intermedias de Ni con TEMPO sea un proceso competitivo, la velocidad a la que tiene lugar la reacción de acoplamiento cruzado es lo suficientemente alta como para que no se vea afectado por la presencia del inhibidor.

**Esquema 78**

Dado que el empleo de dialil éter como ligando incrementaba enormemente la velocidad del proceso permitiendo llevar a cabo la reacción a baja temperatura se decidió probar su efectividad en reacciones que involucraran otro tipo de sustratos. Como se mencionó anteriormente en la introducción, aunque el acoplamiento sobre electrófilos alílicos ha sido ampliamente estudiado, especialmente en procesos catalizados por Cu, seguía siendo conveniente el desarrollo de metodologías que mejorasen la compatibilidad con grupos funcionales. Por este motivo se decidió evaluar la actividad del sistema Ni/DAE sobre estos sustratos.

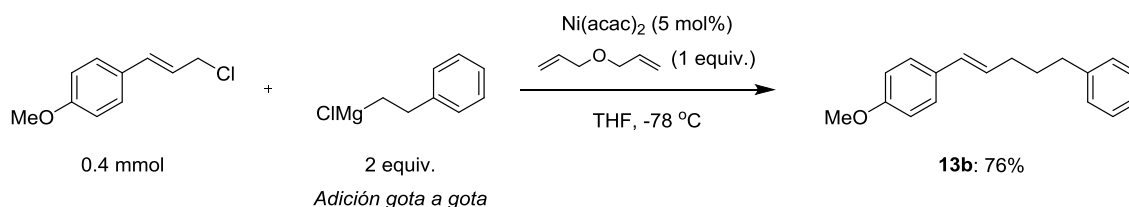
Para realizar estos ensayos se eligió como electrófilo el cloruro de cinamilo, ya que la presencia del anillo aromático en la molécula conferiría al compuesto unas propiedades que facilitarían su purificación, aislamiento y manejo. Así, se llevó a cabo la reacción mostrada en el **Esquema 79** empleando como nucleófilo el bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio. El acoplamiento transcurría a 0 °C y se pudo aislar el producto de acoplamiento en posición  $\alpha$  con buen rendimiento. Esta excelente regioselectividad ofrecería una alternativa complementaria al empleo de sistemas catalíticos de Cu, los cuales generan productos de sustitución en posición  $\gamma$ .



**Esquema 79**

Cabe señalar que también se realizó un ensayo de esta misma reacción empleando Ni/TMEDA como sistema catalítico y mediante GC-MS del crudo de la reacción se pudo observar el producto de acoplamiento como producto minoritario, siendo los derivados deshalogenado y homoacoplado del electrófilo los productos mayoritarios de la reacción.

La reacción del cloruro de fenetilmagnesio con el 1-(3-cloroprop-1-en-1-il)-4-metoxibenceno, un derivado del cloruro de cinamilo que contiene un grupo electrón-dador en la posición *para* del anillo aromático, procedía con buen resultado a baja temperatura (**Esquema 80**).

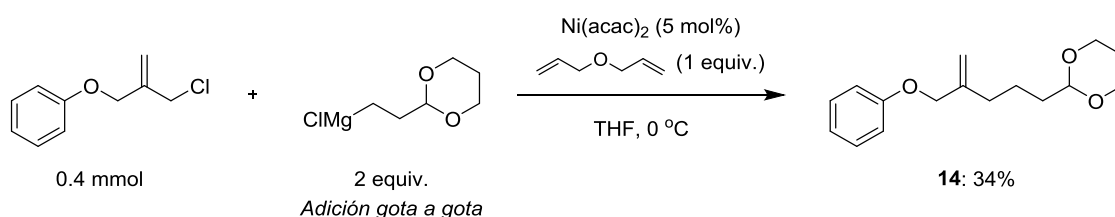


**Esquema 80**

Por el contrario, cuando se llevaba a cabo la reacción de los correspondientes derivados del cloruro de cinamilo secundarios, el análisis de los crudos por GC-MS mostraba como producto una mezcla de isómeros de homoacoplamiento del

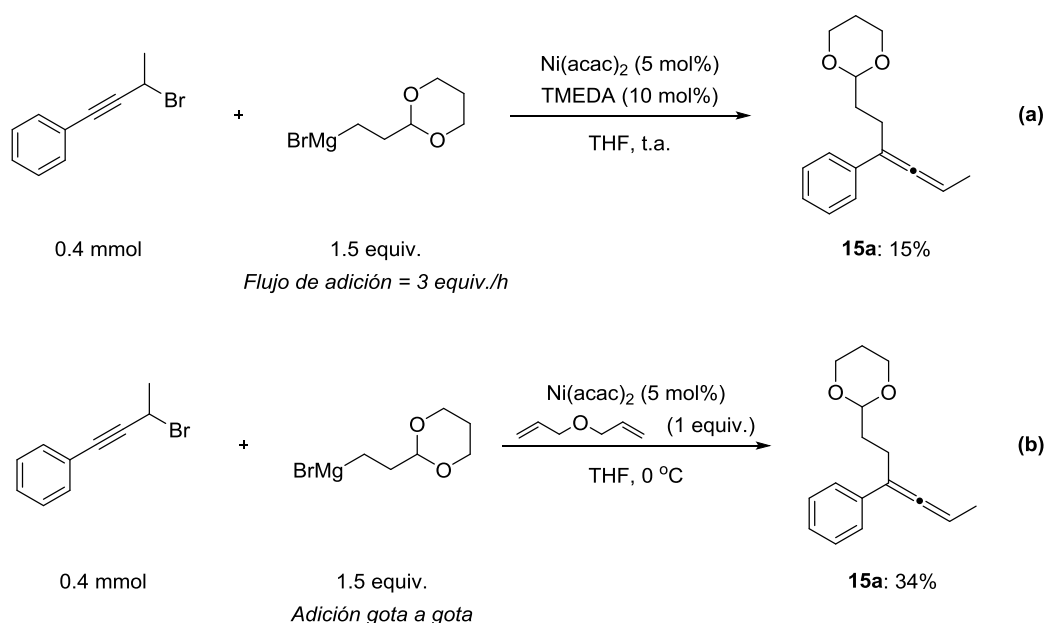
electrófilo. Esto nuevamente suponía una importante limitación a la hora de una posible extensión a procesos estereoselectivos.

También se quiso probar la capacidad del sistema catalítico Ni/DAE sobre un sustrato alílico no cinámico. Cuando se llevó a cabo la reacción que muestra el **Esquema 81** el análisis del crudo de reacción mediante GC-MS revelaba la formación del producto de homoacoplamiento además del producto de acoplamiento cruzado. De hecho el rendimiento del producto **14** aislado fue de tan sólo 34%. Esto sugeriría que la existencia de un anillo aromático conjugado con el doble enlace sería altamente favorable para conseguir el éxito de la reacción que emplea este sistema catalítico.



**Esquema 81**

Los haluros propargílicos representan otro ejemplo de sustratos activados que, al igual que los alílicos, demandan el desarrollo de sistemas catalíticos que permitan su acoplamiento con nucleófilos alquílicos de manera regiocontrolada en reacciones que toleren la presencia de grupos funcionales. Por este motivo se propuso el examen de la capacidad de los sistemas Ni/TMEDA y Ni/DAE para catalizar reacciones de acoplamiento cruzado sobre estos sustratos, empleando reactivos de alquilmagnesio como nucleófilos. Con este objetivo se realizaron los ensayos que se muestran en el **Esquema 82**. Mediante el análisis de los crudos de reacción por GC-MS se advertía la formación de importantes cantidades de mezclas isoméricas derivadas del homoacoplamiento del electrófilo. Las reacciones rendían el producto de acoplamiento de tipo  $S_N2'$  exclusivamente, pudiendo aislarse los productos alénicos en un 15% (**a**) y un 34% (**b**).



Esquema 82

No obstante, el empleo de un reactivo de alquilzinc como nucleófilo en lugar de un reactivo de Grignard dio mucho mejor resultado, tal como se verá en el siguiente capítulo de este apartado de discusión de resultados.

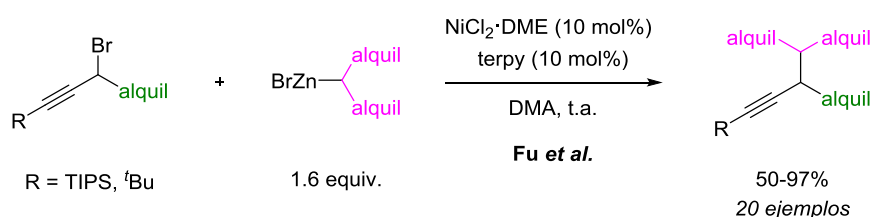
Como conclusión podemos decir que en este trabajo se han desarrollado condiciones para el acoplamiento cruzado entre cloruros bencílicos y alílicos funcionalizados y reactivos de alquilmagnesio catalizado por Ni. Este estudio establece unas condiciones de reacción que permiten que el proceso transcurra rápidamente, evitando los problemas de  $\beta$ -eliminación asociados a los acoplamientos alquilo-alquilo y logrando la compatibilidad con diversos grupos funcionales en presencia de TMEDA. Por otro lado, el uso de dialil éter como ligando incrementa la velocidad del sistema, lo que permite llevar a cabo la reacción a baja temperatura y disminuir la carga catalítica. Algunas evidencias experimentales sugieren que la reacción transcurre a través de intermedios radicalicos. Los experimentos realizados hasta el momento no nos han permitido determinar cómo influye cada uno de los ligandos involucrados en estas reacciones en la naturaleza de las diferentes especies catalíticas, ni su influencia favoreciendo la reacción de uno u otro tipo de sustratos. La formación de complejos bien de TMEDA o bien de DAE debe de dar lugar a especies de reactividad diferente tanto en las etapas de transmetalación como de activación del electrófilo y la coordinación de los radicales presuntamente involucrados. Además debe de influir en la vida media de las especies de Ni que se acumulan a lo largo del ciclo catalítico (estado de reposo) y por ende en la extensión y a velocidad en la que la descomposición de estos intermedios podría tener lugar. No obstante, a estas alturas del trabajo aún no podemos formular una hipótesis de cómo influye cada tipo de ligando en cada uno de estos factores.

### 3.3 Reacciones de acoplamiento entre haluros propargílicos y haluros de alquilzinc catalizadas por Ni

En nuestro propósito de formar nuevos enlaces C-C a partir de electrófilos alquílicos y reactivos de alquilmetal en procesos catalizados por complejos de Ni, los sustratos propargílicos eran también objeto de interés. Como se recoge en la introducción, resulta conveniente el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos que permitan llevar a cabo la reacción sobre este tipo de electrófilos de manera regiocontrolada y con tolerancia a grupos funcionales. Si la regioselectividad de la reacción pudiera dirigirse hacia la formación de alenos por acoplamiento sobre el carbono distal del alquino en lugar de sobre el C(sp<sup>3</sup>) propargílico, estas reacciones representarían una estrategia muy atractiva de síntesis de alenos, los cuales constituyen intermedios muy versátiles en síntesis orgánica para la preparación de estructuras más complejas.

En el intento de extender las condiciones de los acoplamientos de tipo Kumada desarrolladas en el capítulo anterior a electrófilos de tipo propargílico obtuvimos el producto de acoplamiento exclusivamente en posición alénica, aunque con bajo rendimiento y evidencias de que estaban teniendo lugar procesos de homoacoplamiento del electrófilo de manera significativa.

Sin embargo, cuando ensayamos como nucleófilo un reactivo de alquilzinc en lugar de un magnesiano, los resultados fueron alentadores. Cabe recordar que anteriormente el grupo de Fu había descrito la reacción de acoplamiento catalizada por Ni entre bromuros propargílicos y haluros de alquilzinc para dar lugar al producto de reacción en posición propargílica (**Esquema 83**).<sup>31</sup>



**Esquema 83**

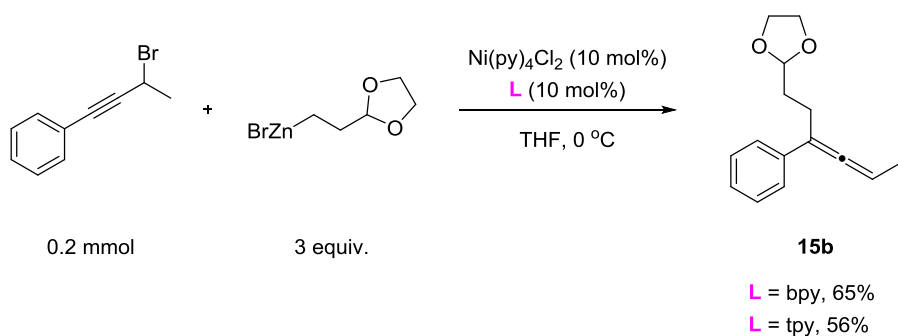
Basándonos en este precedente probamos la reacción sobre un bromuro propargílico tal como se recoge en el **Esquema 84**. Como fuente de Ni se utilizó Ni(py)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> ya que era la que mejor resultado nos había dado en las reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Negishi descritas por nuestro grupo de investigación,<sup>46,85</sup> y como ligando se eligió la bipyridina, el cual habíamos empleado con éxito para el acoplamiento de

<sup>31</sup> S. W. Smith, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9334-9336.

<sup>46</sup> V. B. Phapale, E. Buñuel, M. García-Iglesias, D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8790-8795.

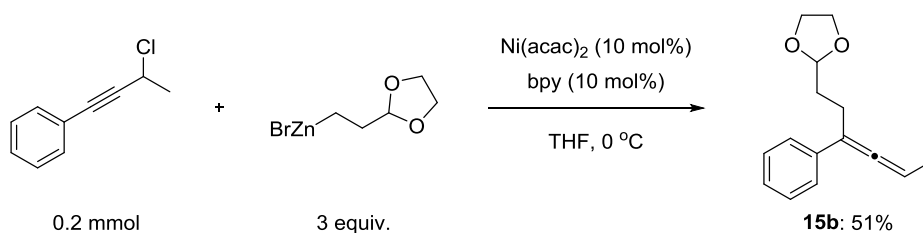
<sup>85</sup> V. B. Phapale, M. Guisán-Ceinos, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12681-12688.

yoduros arílicos y reactivos de alquilzinc. La reacción procedía a una temperatura de 0 °C para dar lugar exclusivamente y con buen rendimiento al aleno, como producto de acoplamiento cruzado. Sorprendentemente, cuando se empleaba terpiridina como ligando, el cual había servido a Fu y colaboradores para llevar a cabo el proceso de acoplamiento en posición propargílica, se obtenía de nuevo el producto alénico.



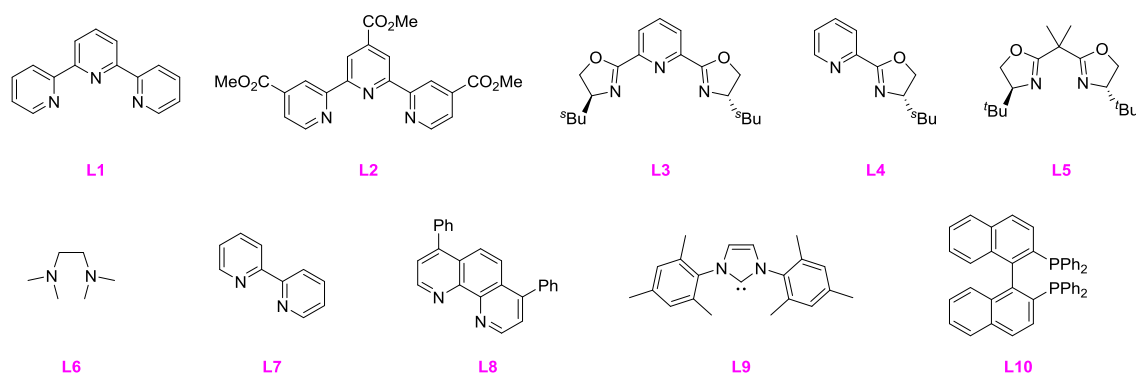
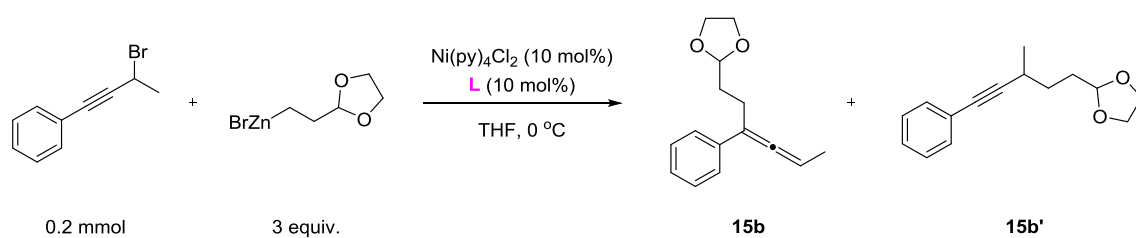
**Esquema 84**

Además, al ensayar la misma reacción sobre el correspondiente cloruro propargílico el rendimiento disminuía (**Esquema 85**), por lo que se decidió seguir trabajando con sustratos propargílicos que contuvieran Br como grupo saliente. Como se verá más adelante, el empleo de  $\text{Ni}(\text{acac})_2$  como fuente de Ni en lugar de  $\text{Ni}(\text{py})_4\text{Cl}_2$  no sería responsable de esa disminución de rendimiento.



**Esquema 85**

A la vista de estos resultados nos propusimos ahondar en estos procesos. Para abordar la optimización de las condiciones de reacción, se comenzó por evaluar la actividad de los diferentes ligandos sobre la reacción modelo que se muestra en la **Tabla 12**.

**Tabla 12**

Entrada	<b>L</b>	Relación <b>15b:15b'</b> <sup>[a]</sup>	Rto. <b>15b:15b'</b> (%) <sup>[b]</sup>
1	-	99:1	26
2	<b>L1</b>	99:1	56
3	<b>L2</b>	91:9	82
4	<b>L3</b>	63:37	43
5	<b>L4</b>	99:1	28
6	<b>L5</b>	99:1	15
7	<b>L6</b>	99:1	26
8	<b>L7</b>	99:1	65
9	<b>L8</b>	99:1	82
10	<b>L9</b>	99:1	30
11	<b>L10</b>	-	0

[a] Relación **15b:15b'** calculada por RMN-<sup>1</sup>H. [b] Rendimientos de los productos aislados tras purificación por cromatografía en columna.

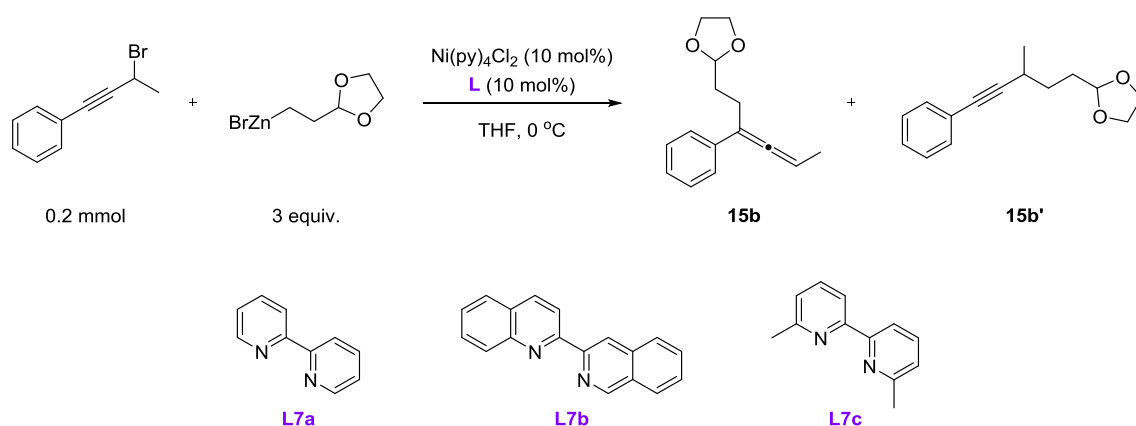


Como se puede observar, la reacción entre el bromuro propargílico y el haluro de alquilzinc elegidos, en ausencia de ligando, rendía el producto de acoplamiento en posición alénica (**a**) con un bajo rendimiento (Entrada 1). Se probaron ligandos de naturaleza nitrogenada tridentados (Entradas 2-4) y bidentados (Entradas 5-9). La terpiridina (L1) daba lugar exclusivamente al aleno, aunque el rendimiento seguía siendo bajo. Sin embargo, el ligando análogo que poseía tres grupos éster en las posiciones 4 de los tres anillos piridínicos (L2) ofrecía un buen rendimiento pero con baja regioselectividad. Esto evidenciaría una cierta influencia sobre la reacción por parte de las propiedades electrónicas del ligando. El ligando de tipo Pybox ensayado (L3) se había empleado con éxito en el trabajo desarrollado en nuestro grupo de investigación para acoplamientos de tipo Negishi alquilo-alquilo catalizados por Ni.<sup>46</sup> Sin embargo para este proceso daba lugar a un rendimiento y una regioselectividad bajos. Los ligandos bidentados de tipo Pymox y box (L4 y L5) así como la TMEDA (L6) originaban exclusivamente el producto alénico aunque con bajo rendimiento. Este resultado mejoraba notablemente con el empleo de bipyridina (L7) y batofenantrolina (L8), siendo éste último el que mejor resultado ofrecía. Estos hechos sugerirían que una deslocalización electrónica en los anillos piridínicos que se coordinan al centro metálico tiene un efecto favorable sobre la reacción. Además, una rigidez en la conformación del ligando repercutía de forma muy positiva. Se probó también la actividad de un ligando carbénico (IMes, L9, Entrada 10) obteniendo el producto de acoplamiento en posición alénica con bajo rendimiento. El empleo de un ligando con átomos de P dadores no daba lugar a la reacción (L10, Entrada 11).

Por tanto, los ligandos que rendían mejores rendimientos en la formación de un único regioisómero eran la bipyridina y la batofenantrolina. También se quiso examinar la influencia que podía ejercer la sustitución en el ligando sobre la reacción, para lo cual se probó con distintos ligandos de tipo bpy (**Tabla 13**).

<sup>46</sup> V. B. Phapale, E. Buñuel, M. García-Iglesias, D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8790-8795.

Tabla 13



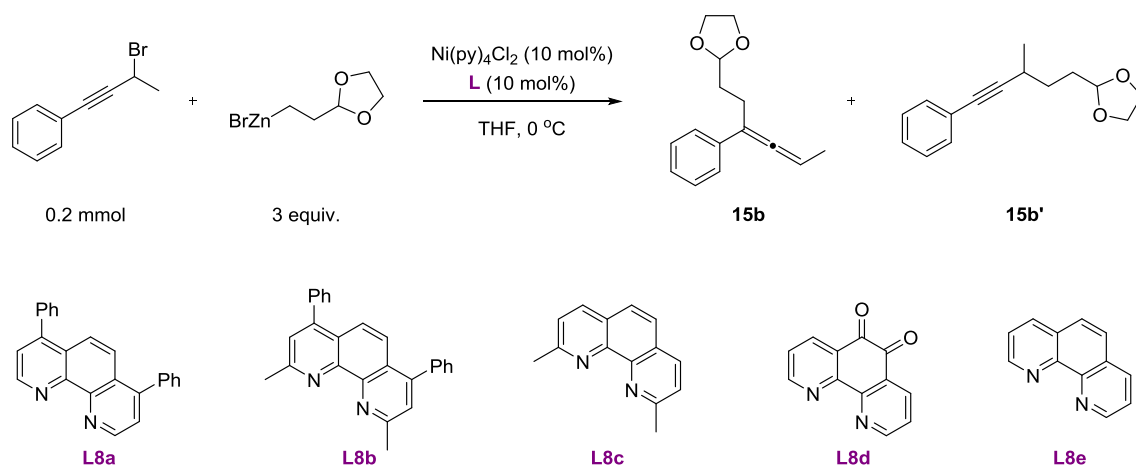
Entrada	L	Relación 15b:15b' <sup>[a]</sup>	Rto. 15b:15b'(% <sup>[b]</sup> )
1	L7a	99:1	65
2	L7b	87:13	50
3	L7c	40:60	78

[a] Relación 15b:15b' calculada por RMN-<sup>1</sup>H. [b] Rendimientos de los productos aislados mediante cromatografía en columna.

El empleo de un ligando de tipo bipyridina que contenía dos unidades de isoquinolina (L7b, Entrada 2) daba lugar a una disminución de la regioselectividad además del rendimiento. Curiosamente, la sustitución en posición orto respecto de los átomos coordinantes de los correspondientes anillos piridínicos (L7c, Entrada 3) favorecía el acoplamiento en posición propargílica. Este ligando además ofrecía un buen rendimiento.

También se estudiaron los efectos de la sustitución en los ligandos de tipo fenantrolina (Tabla 14).

Tabla 14



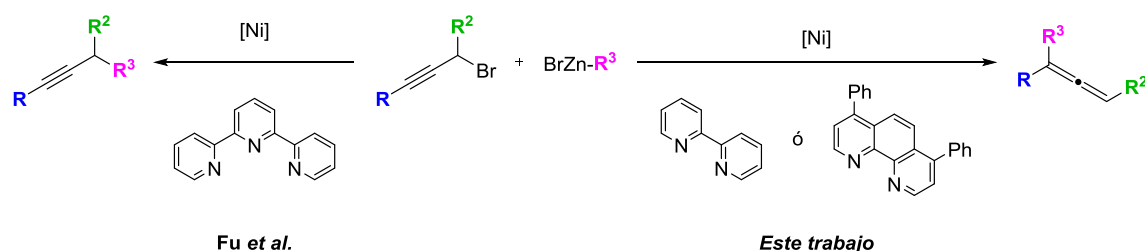
Entrada	L	Relación 15b:15b' <sup>[a]</sup>	Rto. 15b:15b'(% <sup>[b]</sup> )
1	L8a	99:1	82
2	L8b	29:71	63
3	L8c	42:58	67
4	L8d	-	0
5	L8e	99:1	43

[a] Relación 15b:15b' calculada por RMN-<sup>1</sup>H. [b] Rendimientos de los productos aislados tras la purificación por cromatografía en columna.

En el caso de la batocuproína (**L8b**, Entrada 2) el efecto de los grupos metilo en posición *orto* respecto a los átomos coordinantes, que favorece el acoplamiento en posición propargílica, es más acusado que en el caso del ligando de tipo bpy. Cuando se emplea neocuproína (**L8c**, Entrada 3) la regioselectividad se iguala a la del análogo bipyridínico (**L7c** de la **Tabla 13**), siendo aún mayoritario el producto de acoplamiento propargílico. El uso del ligando **L8d** no da lugar a reacción (Entrada 4). Cuando se lleva a cabo el proceso en presencia de fenantrolina sin sustituyentes (**L8e**, Entrada 5) se forma exclusivamente el aleno con bajo rendimiento.

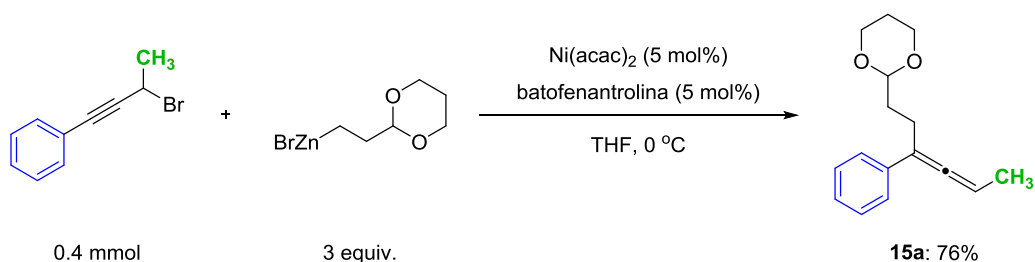
A raíz de este estudio se podría decir que el empleo de distintos ligandos haría posible modular la regioselectividad en el proceso de acoplamiento de sustratos propargílicos. Habíamos encontrado unas condiciones que permitían la obtención del regioisómero acoplado de tipo aleno exclusivamente, lo que permitiría realizar este acoplamiento

con la regioquímica complementaria a la alcanzada en los trabajos desarrollados por Fu y colaboradores (**Esquema 86**).



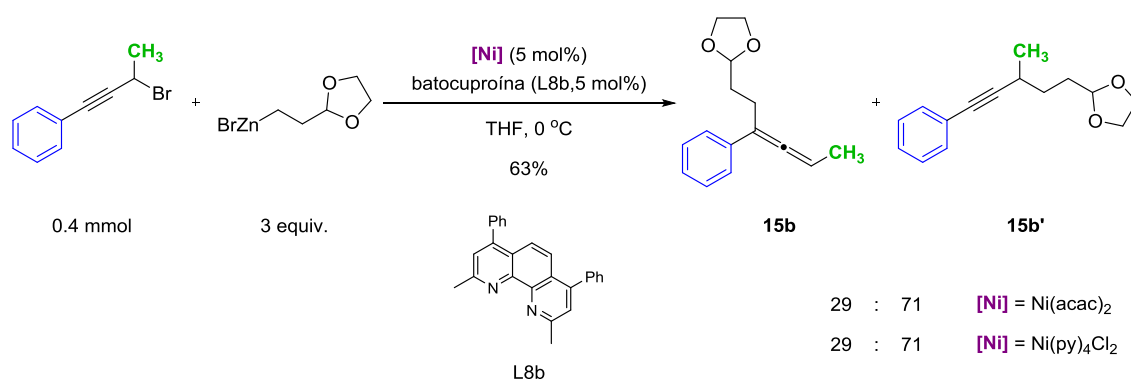
**Esquema 86**

Siendo conscientes del interés que podían suscitar estas reacciones, se procedió a su optimización. Para ello se eligió la batofenantrolina como ligando y se comprobó que la carga catalítica podía disminuirse a 5 mol% sin afectar significativamente a los rendimientos. Durante el transcurso de la investigación se observó que el empleo de Ni(acac)<sub>2</sub> como fuente de Ni ofrecía resultados más reproducibles que el de Ni(py)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>, presumiblemente por presentar una mejor solubilidad en THF. La variación de la relación M/L a 1:2, en lugar de 1:1, no producía cambios en la reacción. El aumento de la temperatura de reacción a temperatura ambiente disminuía el rendimiento. Así, las condiciones establecidas como óptimas son las que se reflejan en el **Esquema 87**.

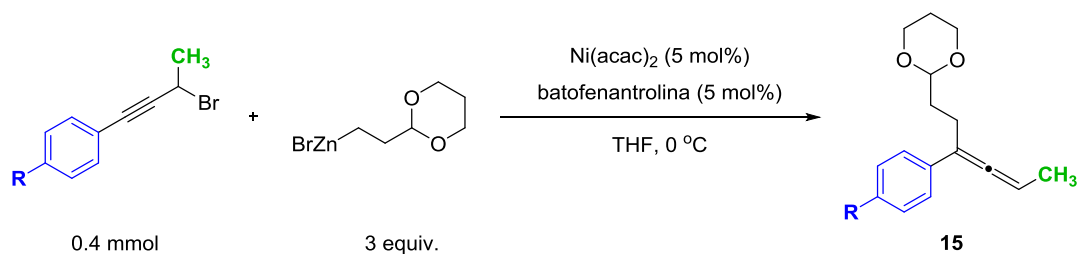


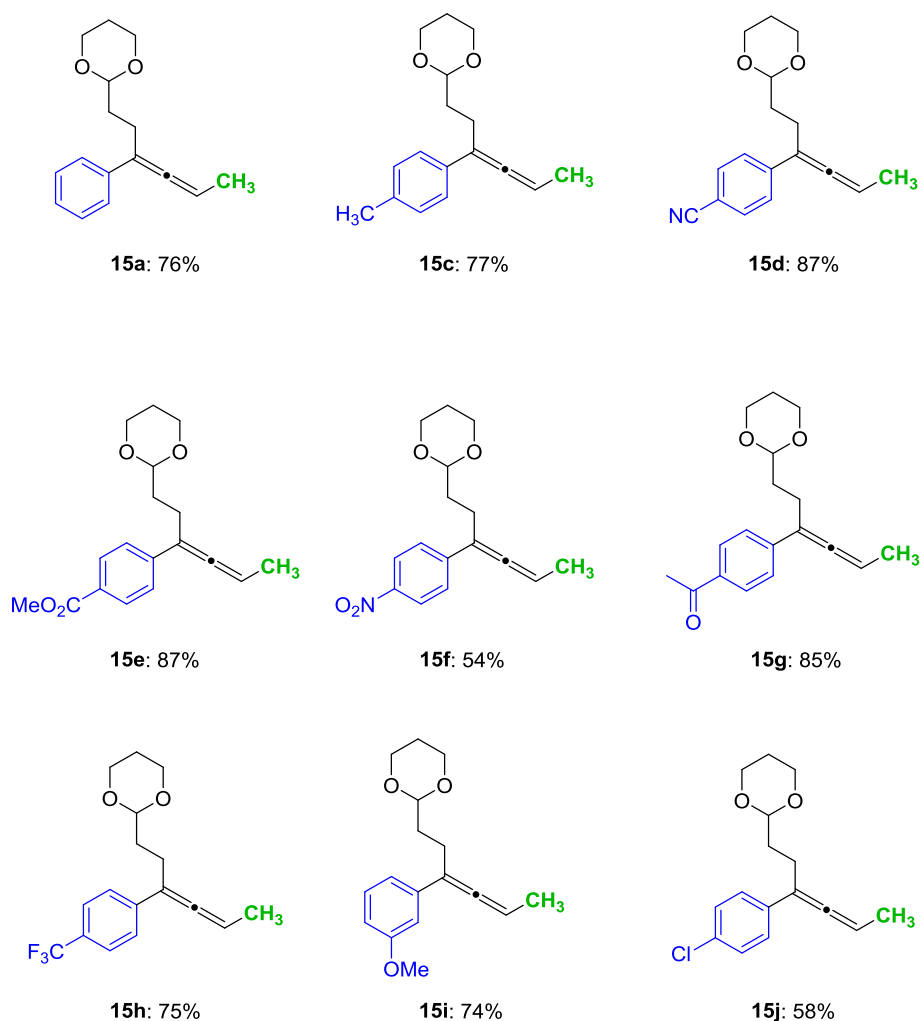
**Esquema 87**

Cabe precisar que también se evaluó la influencia del Ni(acac)<sub>2</sub>, como fuente de Ni en lugar de Ni(py)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>, sobre la regioselectividad de los procesos en los que se obtenía mezcla de regioisómeros. Con este objetivo se llevó a cabo la reacción empleando esta fuente metálica y batocuproína como ligando (L8b, **Tabla 14**) y se corroboró que daba lugar a la misma proporción de los productos alénico y propargílico (**Esquema 88**).

**Esquema 88**

Una vez elegidas las condiciones óptimas de reacción se estudió la generalidad de la misma. Para empezar, se examinó el efecto de la sustitución del anillo aromático que contiene el electrófilo propargílico (**Tabla 15**), monitorizando el transcurso de las reacciones mediante análisis por TLC. Los tiempos de reacción se encontraban entre 40 min y 2 h y, en todos, los casos se observaba conversión completa del sustrato de partida.

**Tabla 15**

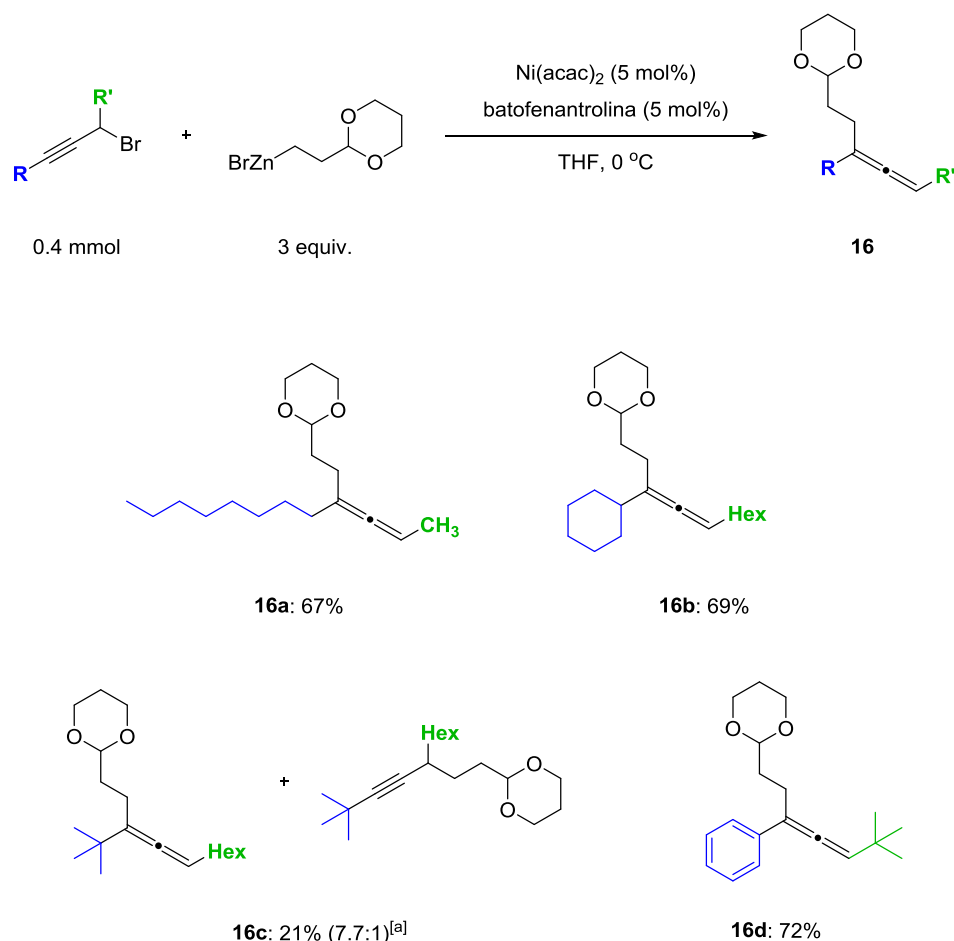


Rendimientos de los productos aislados tras la purificación por cromatografía en columna.

Los resultados fueron muy satisfactorios. La reacción mostraba un excelente comportamiento, incluso en presencia de grupos funcionales tales como un grupo nitrilo (**15d**), un grupo éster (**15e**), o un grupo cetona (**15g**). La reacción sobre el sustrato que presentaba un grupo nitro en su estructura brindó un resultado inesperado (**15f**), dado que la presencia de un grupo nitro no suele ser compatible con procesos de tipo radicalico. Así, la naturaleza electrón-atractora o electrón-donante del sustituyente no parecía influir en la reacción. Además, cuando el anillo aromático se encontraba sustituido por un grupo Cl no se observaba producto de acoplamiento alquilo-arilo sobre esa posición (**15j**).

También se ensayó la reacción sobre bromuros propargílicos que no contuviesen un anillo aromático en su estructura, introduciéndose, además, variaciones sobre el sustituyente alquílico que se encuentra en posición propargílica (**R'**, **Tabla 16**).

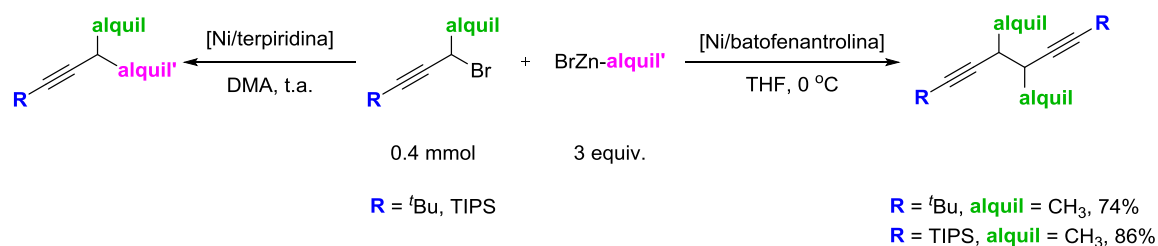
Tabla 16



Rendimientos de los productos aislados tras la purificación por cromatografía en columna. [a] Proporción de isómeros alénico/propargílico determinada por GC.

De esta forma, se pudo corroborar, gratamente, que no era necesaria la conjugación del triple enlace del sustrato propargílico con un anillo aromático para que la reacción transcurriese con éxito, como se puede observar en los casos que dan lugar a la formación de los productos **16a** y **16b**. Curiosamente, cuando el sustituyente sobre el alquino (**R**) era un grupo *t*-Bu la reacción originaba el producto de acoplamiento cruzado como una mezcla de isómeros alénico y propargílico (**16c**) en proporción 7.7:1 (determinado por análisis mediante GC) con bajo rendimiento, aislándose además el producto de homoacoplamiento por la posición propargílica (como único regioisómero de este tipo) con un 74% de rendimiento. En vista de este resultado se decidió valorar el efecto de este sustituyente voluminoso sobre la posición propargílica (**R'**), para lo que se llevó a cabo la reacción que dio lugar al producto **16d**, confirmando así que esto no modificaba el transcurso normal de la reacción.

El resultado obtenido en el caso del producto **16c** era muy llamativo. En el trabajo anteriormente citado de acoplamientos de tipo Negishi entre bromuros propargílicos y reactivos de alquilzinc catalizados por Ni, descrito por Fu y colaboradores, se empleaban exclusivamente sustratos que presentaban los grupos *t*-Bu y TIPS como sustituyentes sobre el alquino (**R**, **Esquema 89**, izquierda). En concreto, el uso de un grupo menos voluminoso en su lugar conllevaba una disminución de rendimiento debido al aumento considerable del producto de homoacoplamiento del electrófilo. En nuestro caso, tal como se discutió en la **Tabla 16**, la reacción sobre el bromuro propargílico que presentaba un grupo *t*-Bu en posición propargílica transcurría con un rendimiento de 21% de producto de acoplamiento cruzado **16c** (mezcla de regioisómeros) y un 74% de producto de homoacoplamiento en posición propargílica (**Esquema 7**, derecha). Además, cuando el resto sobre el alquino (**R**) era un grupo TIPS pudo aislarse el producto de homoacoplamiento con un 86% de rendimiento y no se detectó producto de acoplamiento cruzado en la reacción.

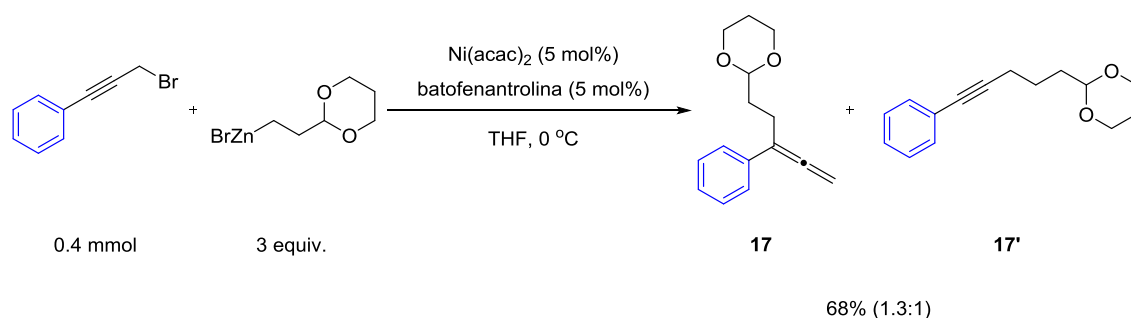


**Esquema 89**

Aceptando el mecanismo habitual para otros acoplamientos catalizados por Ni, esto sugiere que, en presencia de un grupo voluminoso en esa posición, la coordinación del radical, resultante de la abstracción de Br durante la primera etapa de la adición oxidante, a la especie de Ni intermedia sería energéticamente desfavorable, por lo que dicho radical terminaría reaccionando con otro radical de la misma naturaleza, lo cual justifica la gran extensión del proceso de homoacoplamiento observada.

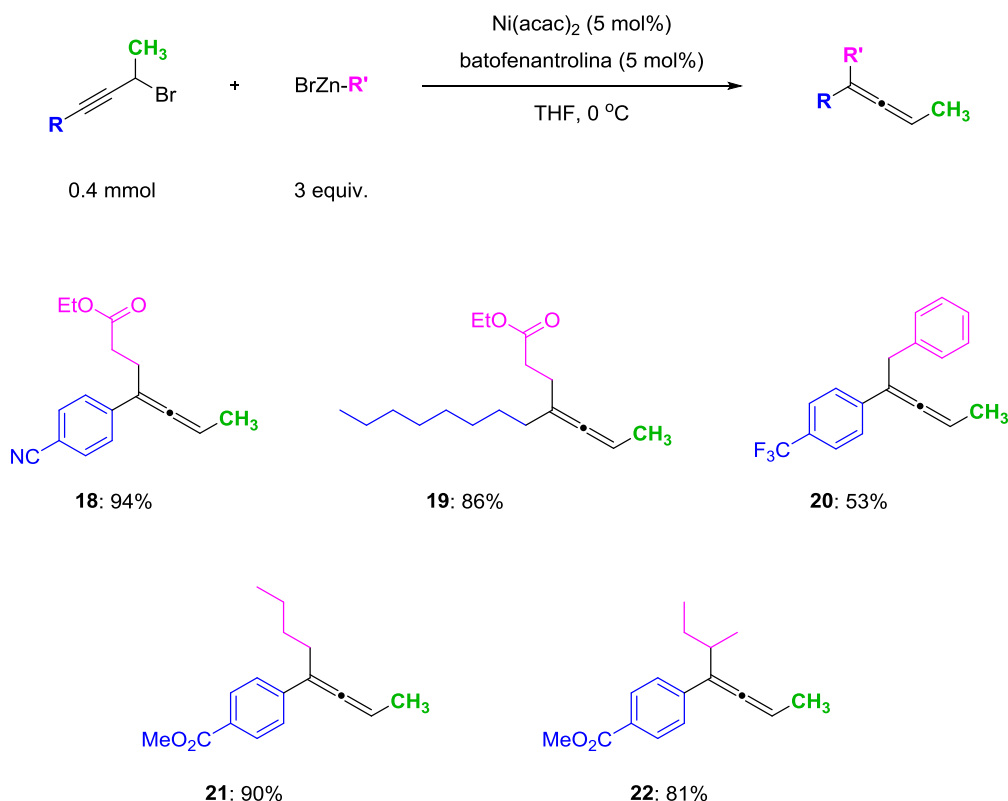
También se quiso probar la reacción a partir de un electrófilo propargílico primario (**Esquema 90**). En este caso se obtenía el producto de acoplamiento cruzado como mezcla de regioisómeros de acoplamiento de tipo alénico y propargílico en una proporción 1.3:1 (determinada por análisis de RMN-<sup>1</sup>H).





Una vez comprobado la amplia aplicación que mostraba la reacción en lo que a bromuros propargílicos se refiere, se quiso probar la viabilidad del proceso empleando diferentes bromuros de alquilzinc (**Tabla 17**).

**Tabla 17**

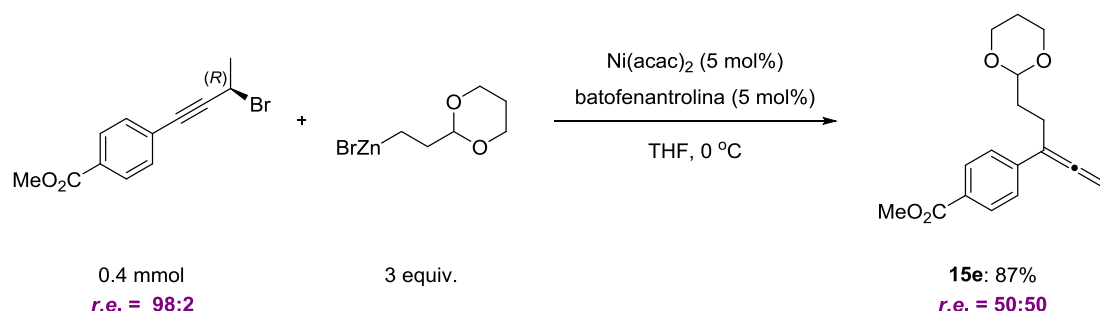


Rendimientos de los productos aislados tras la purificación por cromatografía en columna.

Una vez más los resultados fueron muy satisfactorios. La reacción con un reactivo de alquilzinc que contenía un grupo éster en su estructura procedía con rendimientos excelentes (**18 y 19**). El sistema catalítico permitía también el empleo de un nucleófilo

bencílico para dar lugar al producto **20**. Con los bromuros de *n*-butil- y *s*-butilzinc se obtuvieron muy buenos resultados (**21** y **22**). Hay que destacar que en este último caso no sólo se logra el acoplamiento de un nucleófilo alquílico secundario con éxito, sino que además siendo no simétrico no se observa producto de isomerización del resto butilo. Generalmente, los acoplamientos cruzados que involucran electrófilos y nucleófilos estéricamente impedidos son menos accesibles ya que la etapa de eliminación reductora es energéticamente más desfavorable. Además, cuando se emplea un nucleófilo que posee un resto alquílico ramificado, este suele tender a isomerizar hacia su isómero lineal mediante procesos de  $\beta$ -eliminación e hidrometalación sucesivos.

Habiendo probado el buen comportamiento que presentaban estas reacciones y su utilidad general, el siguiente objetivo fue profundizar en el aspecto mecanístico. Basándonos en los antecedentes y en nuestra propia experiencia partimos del planteamiento de que estos acoplamientos catalizados por Ni entrañasen una naturaleza radicalica en un mecanismo que involucrase un ciclo de tipo Ni(I)/Ni(III). Por este motivo el primer paso era corroborar que la adición oxidante estuviera teniendo lugar mediante la formación de radicales intermedios. Con este objetivo ensayamos las condiciones de reacción desarrolladas sobre un bromuro propargílico enantioenriquecido (**Esquema 91**), y pudimos confirmar que la información estereoquímica contenida en el centro asimétrico del sustrato se perdía en el transcurso del proceso de acoplamiento, rindiendo esta reacción el aleno racémico.

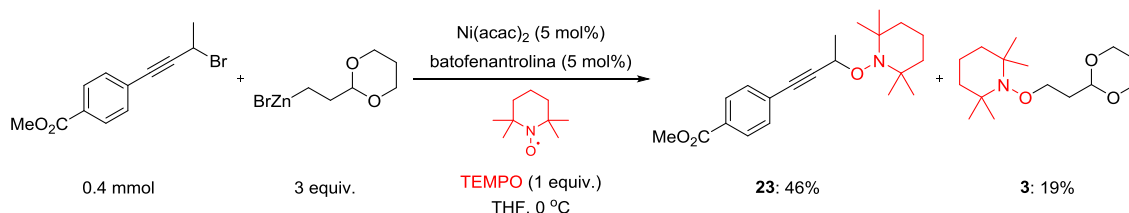


**Esquema 91**

Esto estaría de acuerdo con un mecanismo de tipo Ni(I)/Ni(II)/Ni(III) en el que la adición oxidante tuviese lugar a través de una vía radicalica en dos etapas, de forma que la ruptura homolítica del enlace C-Br produzca un intermedio radicalico plano que justificaría la pérdida de la información estereoquímica en el transcurso de la reacción.

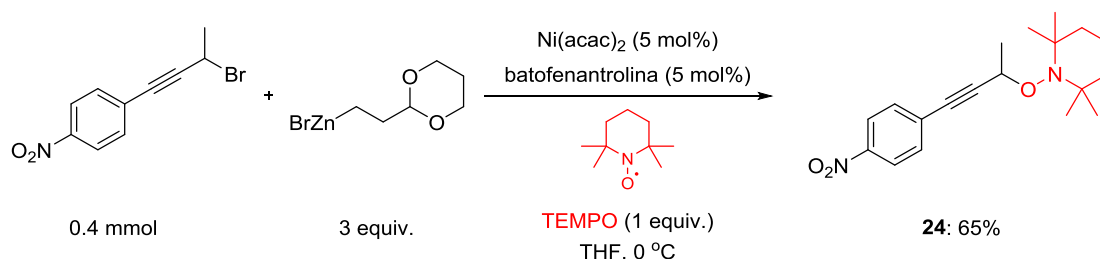
Con el objetivo de obtener más información en este sentido se llevó a cabo la reacción en presencia de 1 equiv. del inhibidor radicalico TEMPO (**Esquema 92**). En tales condiciones pudo aislarse el producto de reacción del radical propargílico con la

especie radicalica TEMPO (**23**) con un rendimiento de 46%. Además, se aisló el derivado de acoplamiento del radical oxigenado con el resto alquílico del nucleófilo (**3**), que deriva probablemente de la reacción de un complejo de Ni(I) con el inhibidor radicalico, con un 19% de rendimiento.



Esquema 92

Este resultado apoyaría la hipótesis de la intervención de especies radicalicas en la reacción. Por otra parte, cuando se llevó a cabo el ensayo en presencia del inhibidor radicalico empleando como sustrato el bromuro propargílico que contenía el grupo nitro en su estructura se obtenía del mismo modo el producto de reacción del correspondiente radical propargílico con la especie radicalica TEMPO (**24**, Esquema 93).

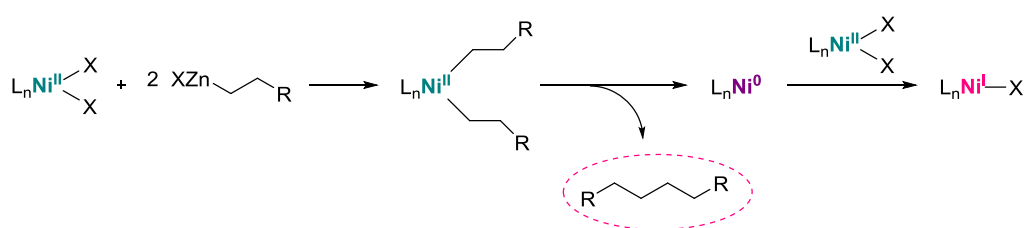


Esquema 93

Este resultado indica que el grupo nitro no interfiere con la reacción principal pese a que esta involucra radicales, y que la reacción de estos radicales propargilo con el TEMPO es más rápida que la coordinación a los intermedios de Ni(II) que se forman tras la abstracción de Br por parte del Ni(I).

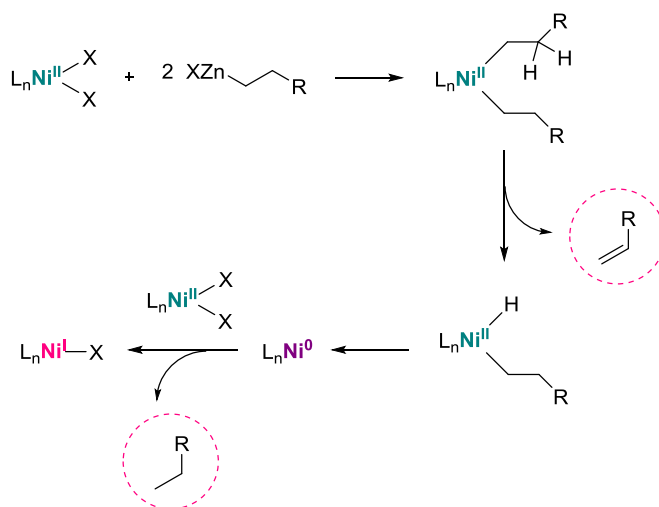
Una vez confirmado que la reacción involucra especies radicalicas, lo cual estaría de acuerdo con un mecanismo de tipo Ni(I)/Ni(II)/Ni(III), quisimos confirmar que el complejo metálico catalíticamente activo consistía en una especie de Ni(I). Para ello llevamos de nuevo a cabo un experimento de valoración como ya hicimos en el caso de las reacciones de tipo Kumada. Repasando los conceptos en los que nos basamos, está

establecido que las sales de Ni(II) pueden ser reducidas a Ni(I) por reactivos de alquilzinc. Uno de los mecanismos más comúnmente aceptados es el que se recoge en el **Esquema 94**, e implica una doble transmetalación del organozinc sobre la especie de Ni(II) seguida de una eliminación reductora, en la que el nucleófilo da lugar al correspondiente producto de oxidación formal (el de homoacoplamiento), habiéndole cedido dos electrones al metal, es decir, generando una especie de Ni(0). Esta especie de Ni reducida reaccionaría nuevamente con la sal de Ni(II) mediante comproporción para dar lugar al complejo de Ni(I).



Esquema 94

Otra alternativa de mecanismo a través del cual se accedería al complejo de Ni(I) cuando empleamos nucleófilos alquílicos con H en posición  $\beta$  susceptibles de sufrir procesos de eliminación es la que se muestra en el **Esquema 95**. Tras una doble transmetalación del reactivo de alquilzinc sobre la sal de Ni(II), tiene lugar una  $\beta$ -eliminación de H seguida de una eliminación reductora C-H, originando así la especie de Ni(0) que comproporcionaría con un equivalente de Ni(II) para la formación del complejo de Ni(I). De esta manera el par alqueno-alcano derivados del nucleófilo constituirían formalmente el producto de oxidación del mismo.



Esquema 95

Un análisis de las cantidades de los productos de oxidación formados nos ayudaría a obtener información acerca del número de electrones involucrados en la reducción de la especie metálica. Así, se llevó a cabo una valoración de la cantidad de los derivados del reactivo de alquilzinc formados en reacciones estequiométricas entre la sal de Ni y el ligando, y cantidades crecientes de nucleófilo. Estas reacciones eran analizadas a través de cromatografía de gases acoplado a un detector FID, cuantificando los productos mediante la adición de dodecano como patrón interno. En los ensayos que se llevaban a cabo a temperatura ambiente se detectaba, además de producto de homoacoplamiento, la formación del producto de  $\beta$ -eliminación de H, pero éste no se formaba cuando se realizaba el experimento a 0 °C por lo que se descartó que estuviera relacionado con el proceso de reducción del precatalizador para formar la especie catalítica activa. Por lo tanto el mecanismo de reducción que estaría operando a baja temperatura sería el que involucra una doble transmetalación seguida de eliminación reductora C-C (**Esquema 94**).

Por otro lado, durante la experimentación se observó inicialmente una fuerte dependencia de la cantidad de producto de homoacoplamiento generada con el tiempo de reacción, lo que parecía que sucedía porque se estaría formando muy lentamente. Cuando se dejaba transcurrir 12 horas desde la adición de nucleófilo hasta la toma de la alícuota a analizar, parecía alcanzar valores estables, pero la sensibilidad de las especies involucradas hacía que las cantidades medidas arrojaran valores con cierta dispersión. Inspirándonos en los precedentes descritos por Yamamoto sobre la capacidad por parte de ligandos  $\pi$ -deficientes de promover los procesos de eliminación reductora desde una especie de dialquil-Ni(II), introdujimos en la reacción 1 equiv. de bromuro propargílico. Pudimos comprobar satisfactoriamente que este aditivo hacía que se formase el producto de homoacoplamiento mucho más rápidamente, dando además cantidades que eran totalmente reproducibles.

En la gráfica que se muestra en la **Figura 21** se representa la cantidad de producto de homoacoplamiento obtenido en mmol frente a los equivalentes de nucleófilo añadido con respecto a la sal de Ni. Dado que la bipyridina resulta mucho más económica que la batofenantrolina y los resultados que arrojaba en este tipo de reacciones eran similares, fue el ligando empleado para llevar a cabo el experimento de valoración.

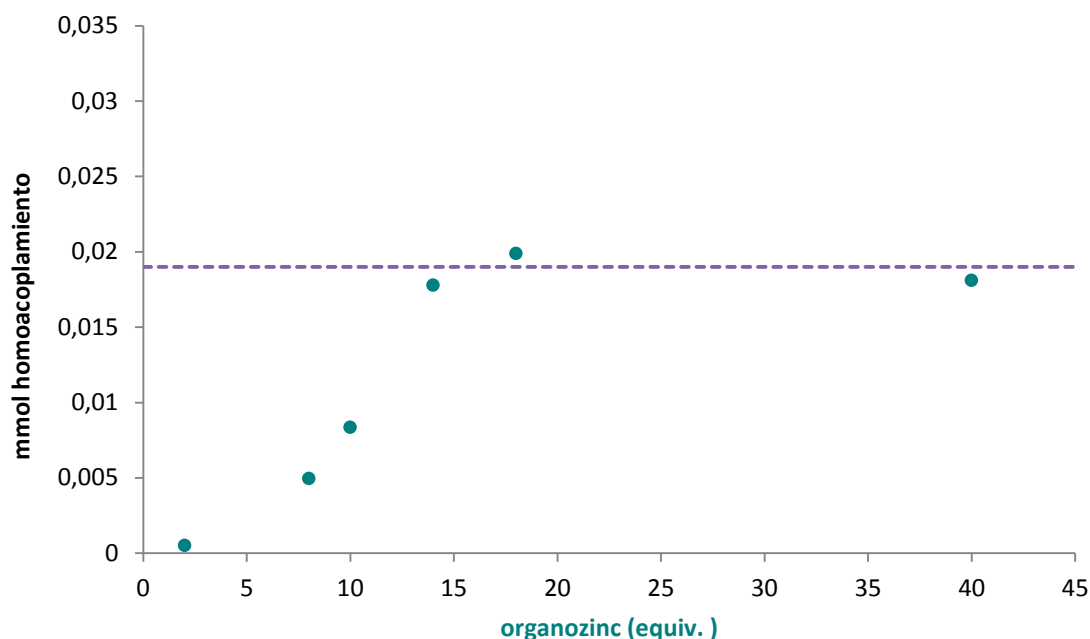
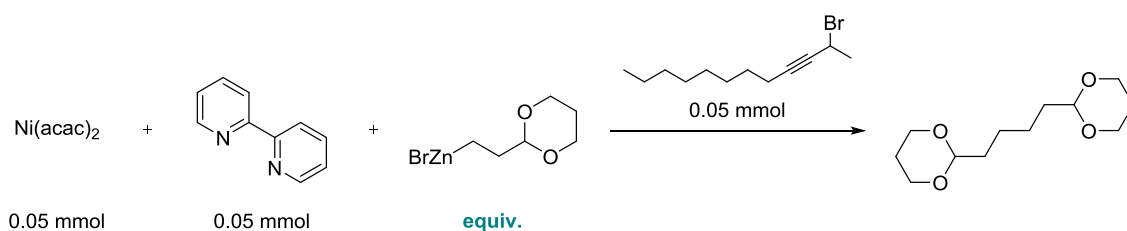
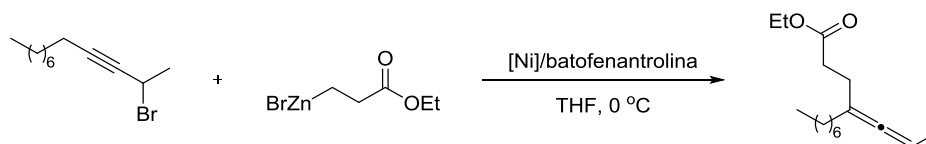


Figura 21

Como se observa en la gráfica, la cantidad de homoacoplamiento formado va aumentando según se adicionan más equivalentes de nucleófilo, hasta alcanzar un valor en el que la gráfica se aplanan en el punto que corresponde a la formación de 0.019 mmol de homoacoplamiento. A partir de aproximadamente 15 equiv. de reactivo de alquilzinc, esa cantidad de homoacoplamiento originado se mantiene constante. El valor de 0.019 mmol correspondería aproximadamente a la mitad de la cantidad de Ni inicial, por lo que habríamos reducido la mitad del Ni de partida al estado de oxidación 0. Los datos experimentales no coinciden exactamente con el valor teórico (0.025 mmol) presumiblemente por las desviaciones asociadas al procedimiento experimental, pero se pueden considerar válidos y aptos para extraer conclusiones. Habiéndose reducido la mitad del Ni de la que partimos, éste proporcionaría con la mitad de Ni restante en estado de oxidación II para generar una especie de Ni(I), la cual estaría actuando como especie catalítica en el sistema, tal como sucedía en los acoplamientos cruzados alquilo-alquilo de tipo Kumada catalizados por un complejo de Ni/TMEDA.

Habiendo confirmado nuestra hipótesis respecto a la intervención de Ni(I) en la catálisis del proceso, se pensó que la realización de un estudio cinético de la reacción aportaría una gran información mecanística. Con este objetivo se abordó el estudio de la reacción modelo que se muestra en el **Esquema 96**.



**Esquema 96**

Dado que el proceso es relativamente rápido se decidió emplear el método integral, llevando a cabo medidas de la conversión frente al tiempo durante el todo el transcurso de la reacción, en lugar de emplear el método de las velocidades iniciales, difíciles de determinar en este caso. La velocidad de esta reacción se expresa por la relación:

$$v = k[\text{Ni}]^a[\text{R-Br}]^b[\text{R'-ZnX}]^c$$

Siendo  $a$ ,  $b$  y  $c$  los órdenes parciales de reacción con respecto a cada reactivo y  $k$  la constante de velocidad de la reacción. En un proceso catalítico, la concentración del metal catalizador  $[\text{Ni}]$  permanecerá constante, por lo que la ecuación de velocidad puede expresarse como:

$$v = k'[\text{R-Br}]^b[\text{R'-ZnX}]^c$$

Siendo  $k'$  la constante observada. Para llevar a cabo los experimentos se midió la concentración de producto formado ( $\text{R-R'}$ ) mediante análisis por GC-FID empleando dodecano como patrón interno, tomando alícuotas a tiempos controlados de reacción. La concentración de bromuropropargílico se calculó a partir de la medida de la concentración del producto:

$$[\text{R-Br}] = [\text{R-Br}]_0 - [\text{R-R'}]$$

Los primeros experimentos se llevaron a cabo con un 5 mol % de catalizador y consistieron en medir la evolución de la formación del aleno frente al tiempo, obteniendo la concentración de electrófilo a partir de ella. Inesperadamente, se obtuvo una línea recta cuando se representó el logaritmo de la concentración del electrófilo frente al tiempo, lo que implicaba que la *reacción global* era de primer orden.

Para un proceso primer orden la ecuación de velocidad expresada en términos de desaparición de bromuro de propargilo con respecto al tiempo quedaría de la siguiente forma:

$$v = \frac{d[R-Br]}{dt} = -k[R-Br]$$

Por lo tanto

$$\frac{d[R-Br]}{[R-Br]} = -k \cdot dt$$

Integrando ambos términos de la ecuación tenemos:

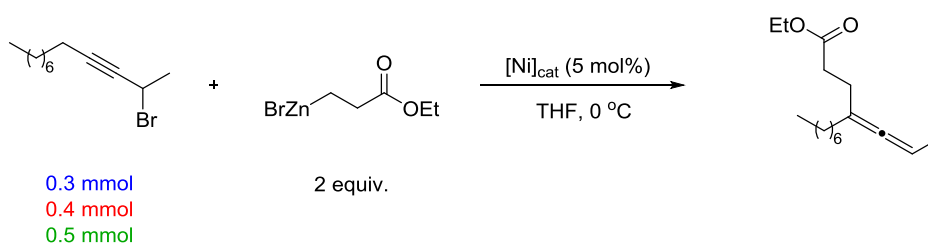
$$[R-Br] = [R-Br]_0 \cdot e^{-kt}$$

Y tomando logaritmos neperianos nos queda la expresión:

$$L_n \left( \frac{[R-Br]}{[R-Br]_0} \right) = -kt$$

Por tanto, para una reacción de primer orden, si se representa el logaritmo neperiano del cociente entre la concentración de sustrato y la concentración inicial del mismo en función del tiempo (en s) se obtiene una recta cuya pendiente sea igual a  $k$ , que es lo que se observó en los primeros experimentos. Para determinar el orden de reacción respecto de cada uno de los reactivos implicados (bromuro de propargilo y haluro de alquilzinc) se llevaron a cabo experimentos variando independientemente las concentraciones iniciales de cada uno de los dos reactivos.

En primer lugar se varió la concentración inicial de electrófilo manteniendo constantes las concentraciones de Ni y haluro de alquilzinc, como muestra el **Esquema 97**. Se llevaron a cabo tres experimentos con diferentes concentraciones.



**Esquema 97**

Llevando a cabo la representación mencionada se obtenían tres rectas de pendiente  $k$  muy similar (siendo el valor medio  $k = 1.60 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ) (**Figura 22**).



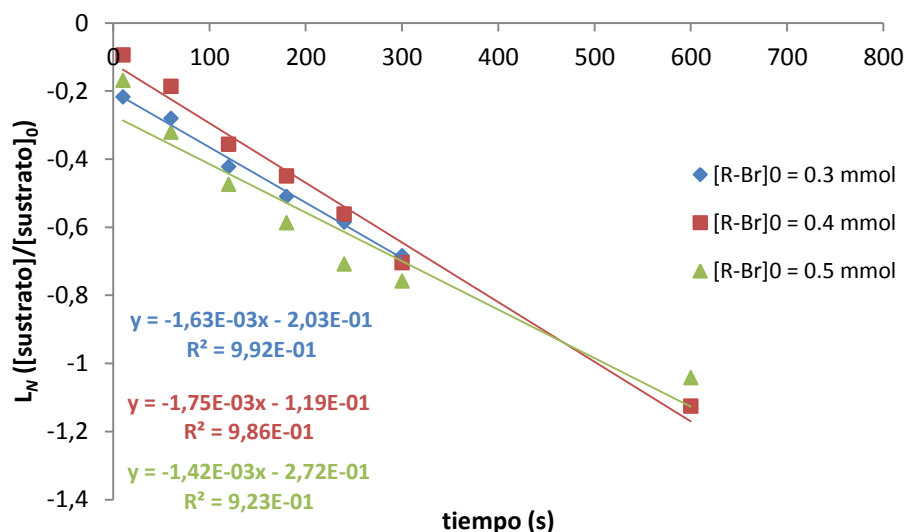
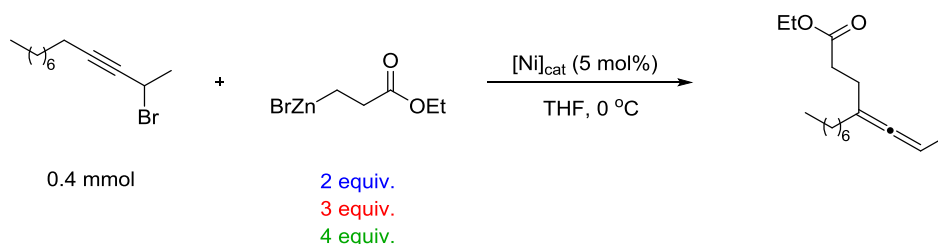


Figura 22

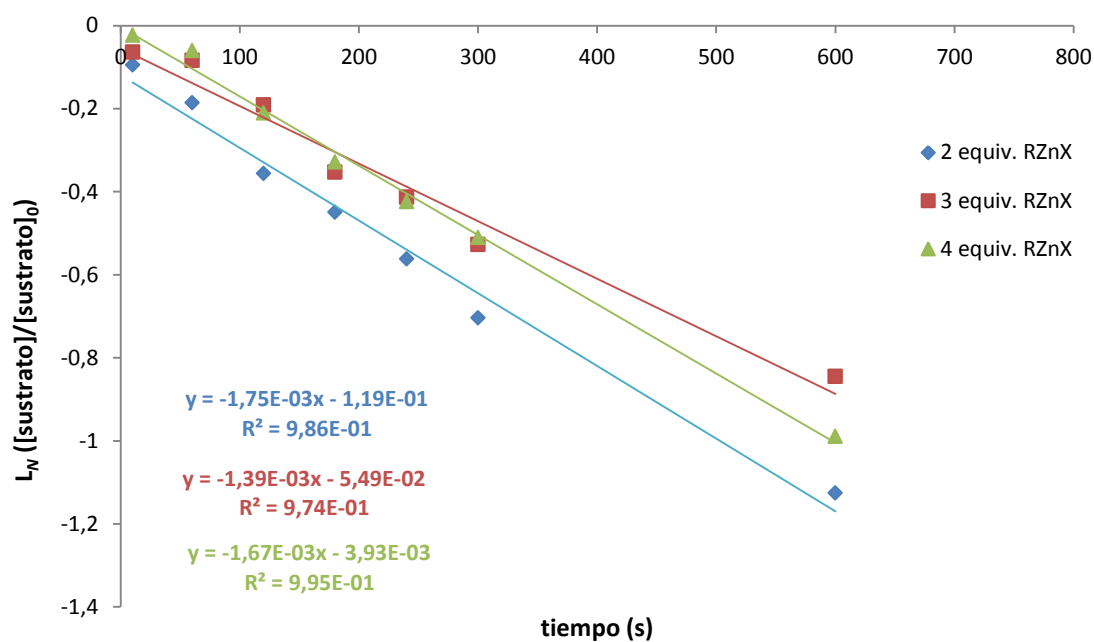
El hecho de que la representación de logaritmo neperiano del cociente entre la concentración de sustrato y la concentración inicial del mismo en función del tiempo sea lineal indica que estamos ante una reacción de orden 1 con respecto al bromuro propargílico, que coincide con el orden global de la reacción. Por lo tanto cabía esperar que la reacción fuese de orden cero respecto del nucleófilo. La constante de velocidad aparente determinada más arriba engloba en su valor el factor correspondiente a  $[RZnX]^c$ . En el caso en el que el orden de reacción respecto del nucleófilo fuese cero, el valor de la constante de velocidad aparente obtenido variando la concentración de organozinc debería ser el mismo.

Para determinar el orden de reacción con respecto al reactivo de alquylzinc se procedió de manera análoga, realizando un conjunto de tres experimentos en los que se varió la cantidad de haluro de alquylzinc añadida mientras se mantenían constantes las concentraciones de Ni y sustrato inicial (**Esquema 98**).



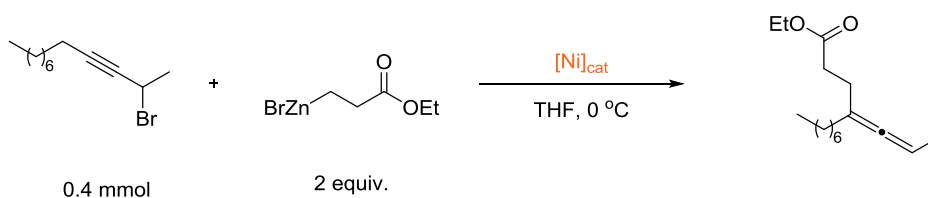
Esquema 98

De nuevo se obtienen tres rectas de pendiente parecida, como se muestra en la **Figura 23**, en las que la media de los valores vuelve a arrojar un valor de  $k = 1.60 \text{ s}^{-1}$ . Esto estaría indicando que la velocidad es la misma independientemente de la concentración de haluro de alquilzinc que haya presente en la reacción. Por lo tanto se podría afirmar que la reacción es de orden 0 con respecto al reactivo de alquilzinc.



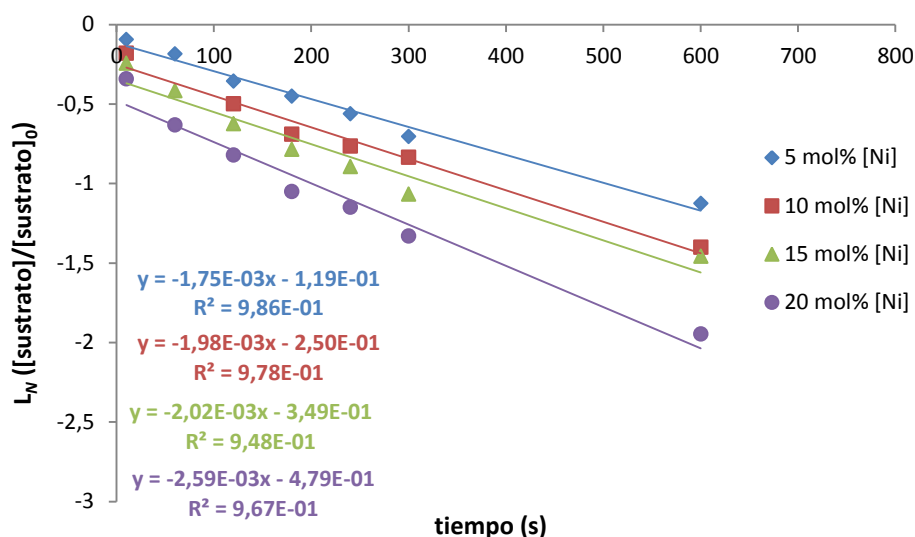
**Figura 23**

Por último se quiso determinar el orden de reacción con respecto al Ni, para lo cual se llevó a cabo un conjunto de cuatro experimentos a diferentes concentraciones de catalizador, manteniendo constantes las concentraciones de sustrato propargílico y reactivo de organozinc iniciales.



**Esquema 99**

Los ensayos se realizaron con las cargas catalíticas de 5 mol%, 10 mol%, 15 mol% y 20 mol%. Como se puede ver en la **Figura 24**, en este caso sí se apreciaba un aumento en el valor de la pendiente  $k$  a medida que aumentaba la cantidad de Ni empleada para cada reacción.



**Figura 24**

Recordemos que la constante observada  $k'$  era el resultado de englobar en el mismo término la concentración de Ni ya que en cada reacción permanecería constante al tratarse de un proceso catalítico.

$$k' = k[Ni]^a$$

Si tomamos logaritmos neperianos, nos queda la expresión:

$$L_n k' = L_n k + a L_n [Ni]$$

Por tanto si representamos  $L_n k'$  frente a  $L_n [Ni]$  obtendremos una recta de pendiente "a" que corresponderá al orden de reacción con respecto al Ni (**Figura 25**).

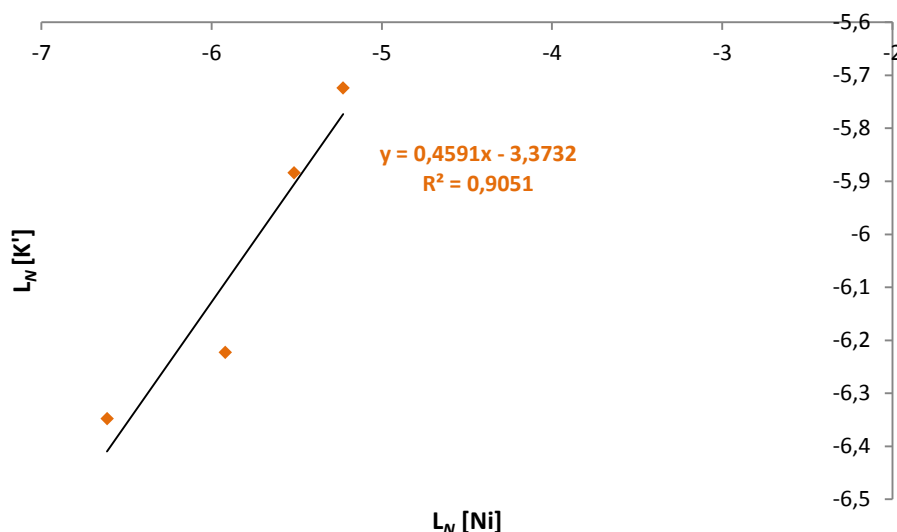
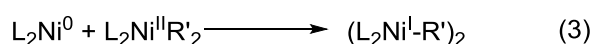
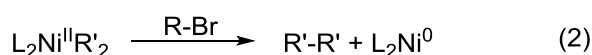
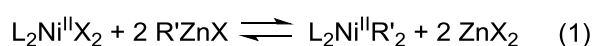


Figura 25

Como se puede observar, la recta representada posee una pendiente de valor próximo a 0.5. Esto estaría indicando que el orden de reacción con respecto al catalizador es de  $\frac{1}{2}$ .

De acuerdo con los precedentes descritos tanto en la bibliografía como en nuestro propio grupo de investigación, sabemos que el mecanismo por el que transcurren este tipo de procesos catalizados por Ni poseen unas etapas previas en las que se forma la especie catalítica activa. Estas consisten en una doble transmetalación inicial del reactivo de organozinc a la sal de Ni(II) (ec.(1), **Esquema 100**), seguida de una eliminación reductora que genera una especie reducida de Ni(0). Como ya se comentó anteriormente en el experimento de valoración que llevamos a cabo observamos que este proceso de eliminación reductora a partir de la especie de dialquil-Ni(II) estaría asistido por el bromuro propargílico (ec.(2)). El Ni(0) producido de esta manera comporcionaría con un equivalente de Ni(II) para producir la especie catalítica activa de Ni(I) (ec.(3)).

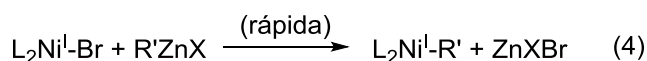
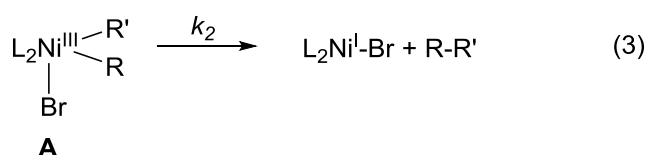
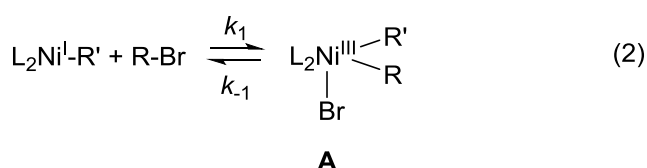
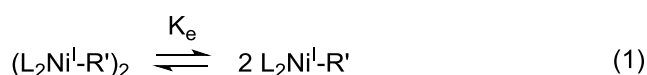


Esquema 100

El hecho de que el orden de reacción respecto de la concentración del catalizador sea 0.5 sugiere que el estado de reposo catalítico sea un dímero que ha de disociarse para

generar la especie activa. Los cálculos mecanocuánticos llevados a cabo en nuestro grupo apuntan a que esas especies de Ni(I) procedentes de la comproporción pueden encontrarse en forma de dímeros, como se detallará más adelante.

En cuanto al ciclo catalítico por el que transcurre la reacción, tomando la información proporcionada por los experimentos cinéticos, podemos decir que éste daría comienzo con la disociación del dímero de Ni(I) formado tras la comproporción para dar lugar a la especie catalítica activa (ec. (1), **Esquema 101**). A continuación tendría lugar la adición oxidante del bromuro propargílico sobre el complejo de alquilNi(I) (ec. (2)). Esta sería la etapa limitante de la velocidad de reacción, de acuerdo con el hecho de que la reacción es de orden 1 con respecto a la concentración del electrófilo. A continuación la especie de Ni(III) **A** resultante sufriría una rápida eliminación reductora (ec. (3)) generando el producto de acoplamiento cruzado y una especie reducida de Ni(I), la cual mediante transmetalación generaría la especie catalítica activa, que entraría nuevamente en el ciclo (ec. (4)). Esta etapa de transmetalación debe de ser rápida, a tenor del orden de reacción cero obtenido para el reactivo de organozinc.



**Esquema 101**

El conjunto de reacciones recogido más arriba está de acuerdo con la cinética de la reacción. Si atendemos a las etapas que comprenden el ciclo catalítico propuesto, la velocidad de la reacción (velocidad de formación del producto) se expresaría como:

$$v = \frac{d[R-R']}{dt} = k_2 \cdot [A]$$

Aplicando la condición de estado estacionario a la especie intermedia A:

$$\frac{d[A]}{dt} = 0 = k_1[Ni][R-Br] - (k_2+k_{-1}) [A] \Rightarrow [A] = \frac{k_1}{k_2+k_{-1}} [Ni][R-Br]$$

Por otro lado, teniendo en cuenta el equilibrio que se muestra en la ec. (1):

$$K_e = \frac{[Ni]^2}{[Ni_2]} \quad ; \quad [Ni] = K_e^{1/2} [Ni_2]^{1/2}$$

Si suponemos que la etapa previa de formación de la especie reducida de Ni(I) tiene lugar de manera rápida, tal y como se observó en los experimentos de valoración en presencia de bromuro propargílico, la concentración del dímero se puede expresar en función de la concentración inicial de complejo de Ni, y sustituyendo en la expresión anterior:

$$[Ni_2] = \frac{1}{2} [Ni]_0 \quad ; \quad [Ni] = \frac{1}{4} K_e^{1/2} [Ni]_0^{1/2}$$

Sustituyendo este valor de [Ni] en el valor de la concentración de A:

$$[A] = \frac{k_1}{k_2+k_{-1}} \frac{1}{4} K_e^{1/2} [Ni]_0^{1/2} [R-Br]$$

La ecuación de velocidad resultante quedaría expresada de la siguiente manera:

$$v = \frac{d[R-R']}{dt} = k_2[A] = \frac{k_2 k_1}{k_2+k_{-1}} \frac{1}{4} K_e^{1/2} [Ni]_0^{1/2} [R-Br]$$

Por lo tanto la ecuación de velocidad derivada de este mecanismo es de la forma:

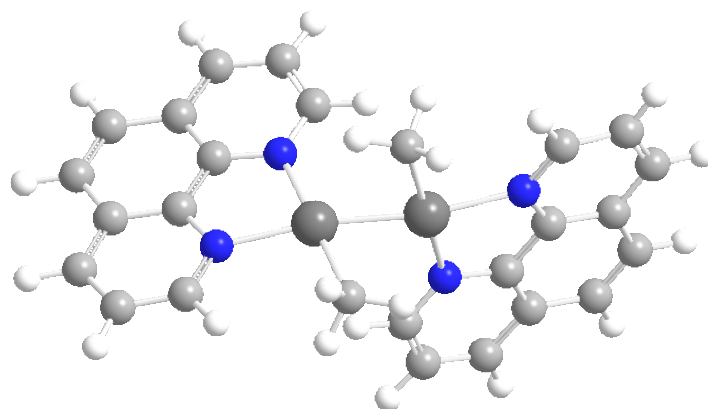
$$v = \frac{d[R-R']}{dt} = k [Ni]_0^{1/2} [R-Br]$$

Lo que está de acuerdo con los datos cinéticos.

Por tanto este estudio cinético nos ha servido para acceder a la ecuación de velocidad de estos procesos de acoplamiento. Además, la etapa limitante de la reacción sería la de adición oxidante, la cual tendría lugar tras una disociación previa de un dímero de Ni(I) que generaría la especie catalítica activa. Hay que señalar que la adición oxidante propuesta más arriba se ha considerado como una etapa elemental desde el punto de vista cinético. Sin embargo, como se ha expuesto anteriormente, este proceso podría tener lugar en más de una etapa. Por ello, se para completar el estudio mecanístico de esta reacción, especialmente en lo que concierne a esta etapa, se llevaron a cabo cálculos mecano-cuánticos a nivel DFT.<sup>97</sup> Los resultados recogidos en esta memoria corresponden a los resultados preliminares de un estudio más amplio de las reacciones de acoplamiento de diversos electrófilos en reacciones catalizadas por Ni.

<sup>97</sup> Diego J. Cárdenas, resultados no publicados.

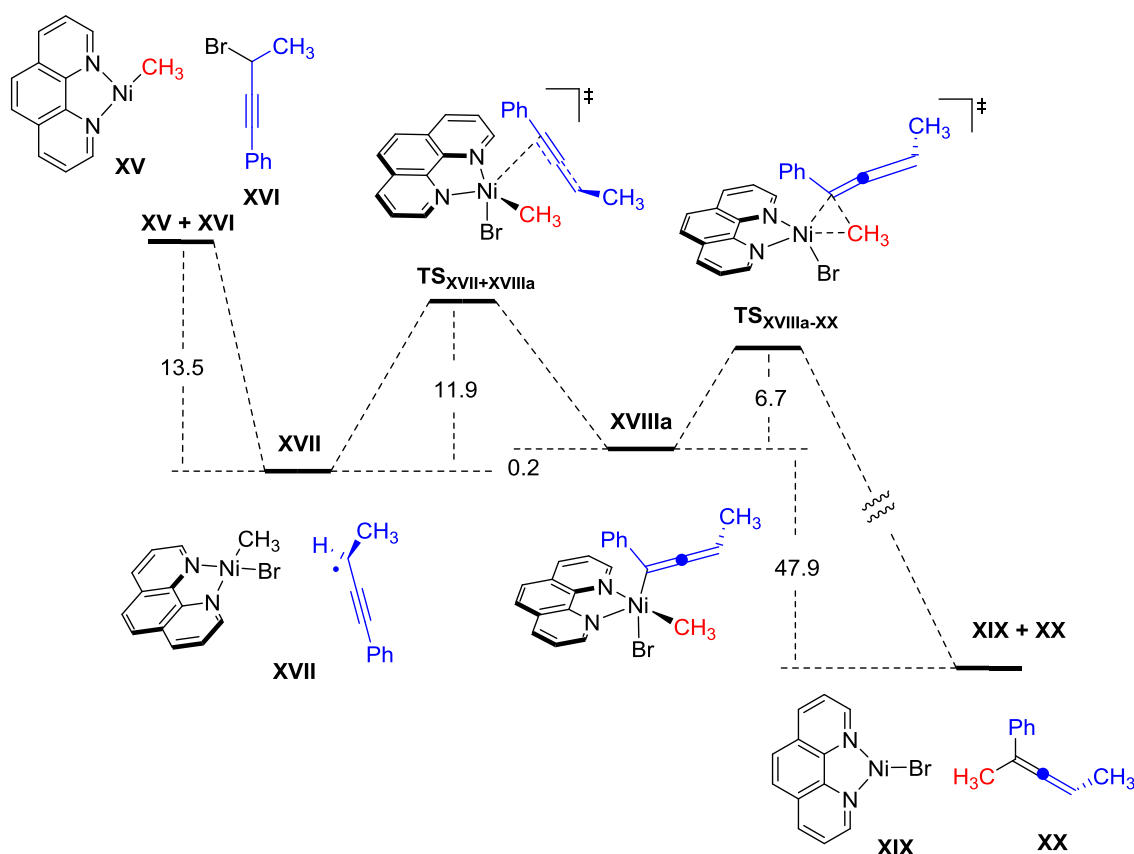


**Figura 26**

Estructura calculada para el complejo dímero de Ni(II) B3LYP/6-31G(d) (C,H,N), LANL2DZ (Ni)

Para el estudio computacional de la reacción se emplearon complejos de Ni con ligando fenantrolina y ligando metilo representando el grupo alquilo proveniente del nucleófilo. Así, el complejo (phen)NiMe (**XV**) se tomó como modelo de la especie monomérica catalíticamente activa. Como electrófilo propargílico modelo se utilizó (3-bromobut-1-in-1-l)benzeno (**XVI**). Los cálculos se llevaron a cabo con el funcional híbrido B3LYP empleando la base 6-31G(d) para todos los átomos excepto Br y Ni, para los cuales se empleó el pseudopotencial LANL2DZ. Con esta descripción se suelen obtener buenas geometrías. El **Esquema 103** recoge el perfil de la reacción comenzando por la activación del electrófilo **XVI** por parte del complejo de Ni(I) **XV**.



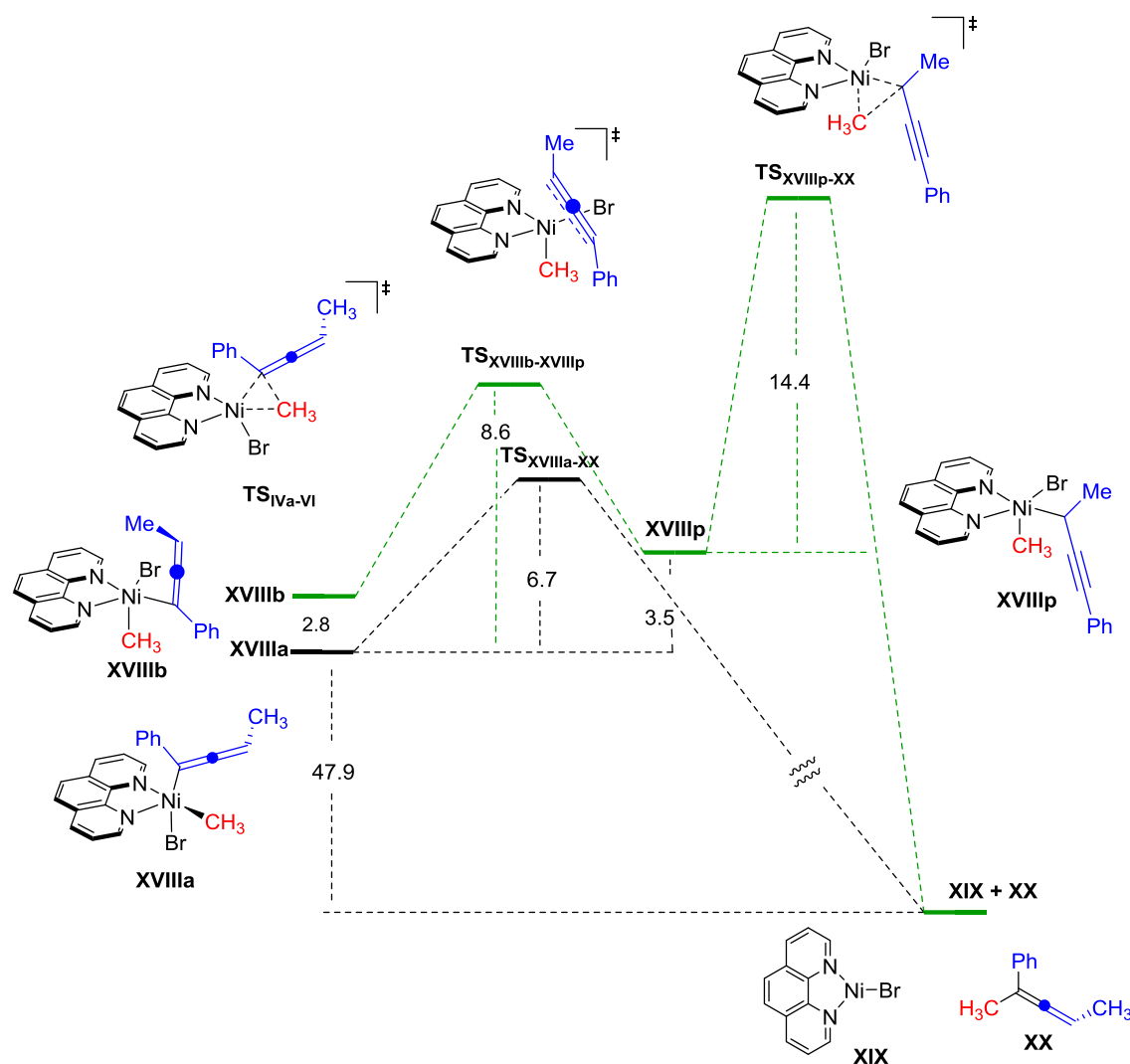


Esquema 103

Curso de reacción calculado para la activación del electrófilo y la formación del producto de acoplamiento a nivel B3LYP/6-31G(d) (C,H,N), LANL2DZ (Ni). (Valores de  $\Delta G$  en kcal mol<sup>-1</sup>).

Este proceso tiene lugar sin barrera de activación, como se pudo comprobar calculando la energía del sistema (**XV** + **XVI**) optimizado en diferentes puntos alargando paulatinamente la distancia C-Br. El compuesto final (**XVII**) es un complejo débilmente asociado entre el radical propargilo formado por abstracción homolítica de Br por parte del metal y el complejo de Ni(II) resultante [(phen)Ni(Me)Br]. La reacción continúa con la coordinación del radical propargílico al intermedio de Ni(II) para generar el complejo de alenil-Ni(III) **XVIIIa**, en un proceso ligeramente endergónico ( $\Delta G = +0.2$  kcal mol<sup>-1</sup>). Se consiguió localizar el correspondiente estado de transición, que permite determinar la energía de activación de esta etapa ( $\Delta G^\ddagger = 11.9$  kcal mol<sup>-1</sup>), que resulta ser la determinante de la velocidad de reacción de acuerdo con lo que se observó en los experimentos cinéticos. La eliminación reductora C-C desde el complejo **XVIIIa** tiene lugar con una barrera de activación baja ( $\Delta G^\ddagger = 11.9$  kcal mol<sup>-1</sup>) y es extremadamente exoérgica ( $-47.9$  kcal mol<sup>-1</sup>) generando el producto final y el complejo de Ni(I)-Br **XIX**.

No sé consiguió localizar ningún estado de transición que condujera desde el intermedio **XVII** directamente a complejos de propargil-Ni(III), lo cual no quiere decir que no existan. Sí que se pudieron localizar dichos complejos de propargil-Ni(III) como el que se muestra en el **Esquema 104** (**XVIIIp**).



**Esquema 104**

Mecanismos alternativos que involucran complejos de allenil- y propargil-Ni(III).

La formación del complejo **XVIIIp** tendría lugar por isomerización del derivado de allenil-Ni(III) **XVIIIb** a través del estado de transición **TS<sub>XVIIIb-XVIIIp</sub>**, si bien la reacción sería endoérgica (+3.5 kcal mol<sup>-1</sup>). El precursor **XVIIIb** es un complejo de allenilo isómero de **XVIIIa** y 3.5 kcal mol<sup>-1</sup> menos estable, que podría formarse por pseudorrotación a partir del primero. La eliminación reductora que tendría lugar a través del estado de transición **TS<sub>XVIIIp-XX</sub>** no puede competir con la que tiene lugar a través del complejo de

alenilo, dada su elevada energía de activación ( $\Delta G^\ddagger = 14.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Por consiguiente, los resultados computacionales estarían de acuerdo con la formación del aleno que se observa experimentalmente. Por último, el ciclo catalítico se cerraría mediante una reacción de transmetalación entre el haluro de alquilzinc y el complejo **XIX** para generar de nuevo el metilderivado **XV**. No hemos calculado esta etapa del mecanismo, ya que se trataría de un proceso no relevante cinéticamente como indican los resultados mostrados anteriormente (el orden de reacción es cero para el nucleófilo). Además, nuestra experiencia previa en estudios de transmetalación ha revelado la dificultad de obtener estados de transición fiables debido a las diferentes posibilidades de solvatación que hay que considerar para estudiar este tipo de reacciones con rigor.<sup>99</sup> En resumen, se pudo concluir que los complejos de Ni(I) activan los bromuros de propargilo mediante un proceso de adición oxidante en dos etapas. La primera consiste en la ruptura homolítica sin barrera del enlace C-Br del electrófilo para generar un radical propargílico que prefiere coordinarse dando lugar a un complejo de alenil-Ni(III) al derivado de Ni(II) previamente formado, en la que constituye la etapa limitante de la velocidad de la reacción. La eliminación reductora es más rápida y termodinámicamente muy favorable, generando un complejo de Ni(I)-Br que reacciona muy rápidamente con el haluro de alquilzinc, cerrando el ciclo catalítico.

Como conclusión de este capítulo podemos decir que se ha logrado llevar a cabo el acoplamiento cruzado catalizado por Ni entre bromuros propargílicos secundarios y haluros de alquilzinc para obtener alenos como productos, con excelente regioselectividad y en presencia de una amplia variedad de grupos funcionales. Los estudios mecanísticos, que incluyen un experimento de valoración, un estudio cinético y cálculos computacionales, revelan que estos procesos seguirían un mecanismo a través de un ciclo catalítico de tipo Ni(I)/Ni(II)(Ni(III)) que involucra intermedios radicálicos en una adición oxidante en dos etapas, siendo la segunda de ellas la etapa limitante de velocidad de reacción. La especie catalítica activa se encontraría en forma de dímero como estado de reposo catalítico, siendo necesaria su disociación previa a la activación del electrófilo.

<sup>99</sup> M. Guisán-Ceinos, R. Soler-Yanes, D. Collado-Sanz, V. B. Phapale, E. Buñuel, Diego J. Cárdenas, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8405-8410.

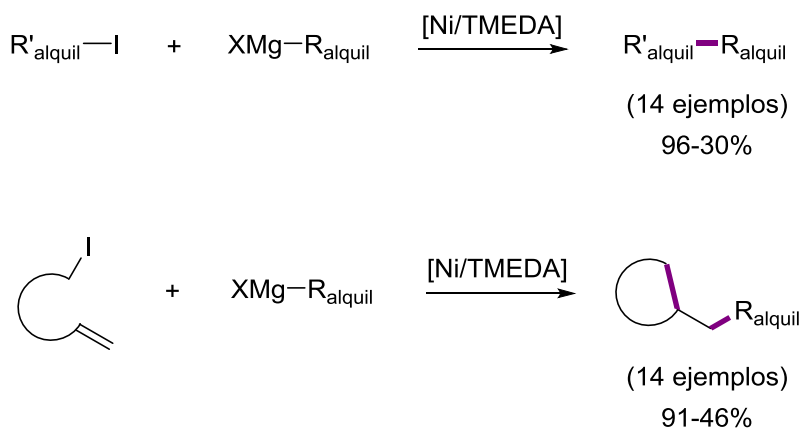


## ***CONCLUSIONES***

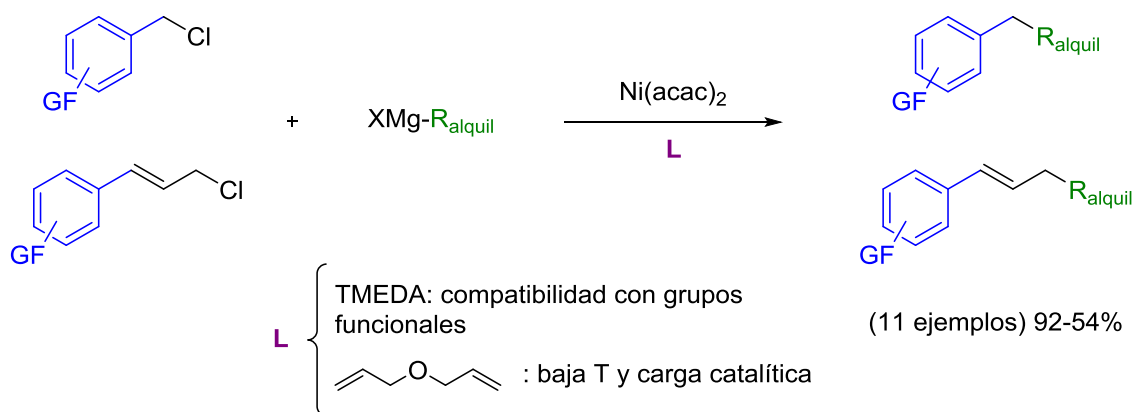


#### 4. Conclusiones

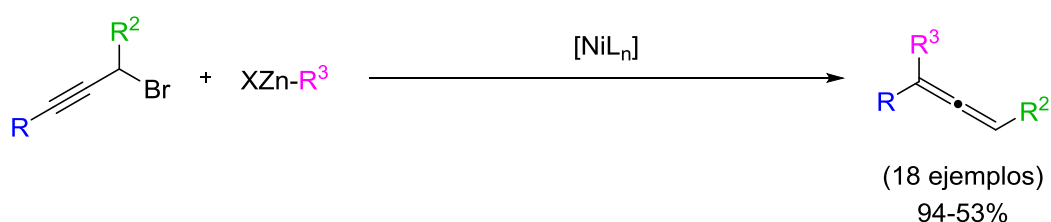
**4.1** Como conclusión al apartado 3.1 relativo a los acoplamientos cruzados alquilo-alquilo de tipo Kumada catalizados por Ni podemos decir que se ha conseguido el desarrollo de un sistema catalítico que permite llevar a cabo el acoplamiento entre yodoalcanos y haluros de alquilmagnesio, de manera muy eficiente y compatible con una amplia variedad de grupos funcionales. La naturaleza radicalica de la reacción ha permitido extender la metodología a procesos en cascada de ciclación/acoplamiento, consiguiendo formar más de un enlace C-C en una sola operación sintética. Los estudios mecanísticos apuntan a que estas reacciones tienen lugar a través de un ciclo catalítico de tipo Ni(I)/Ni(II)/Ni(III).



**4.2** En lo que se refiere al apartado 3.2 relativo a las reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Kumada catalizados por Ni de electrófilos bencílicos y alílicos se puede afirmar que en este trabajo se han establecido unas condiciones de reacción que permiten que el proceso transcurra rápidamente, evitando los problemas de  $\beta$ -eliminación asociados a los acoplamientos alquilo-alquilo y logrando la compatibilidad con diversos grupos funcionales en presencia de TMEDA. Por otro lado, el uso de dialil éter como ligando incrementa la velocidad del sistema, lo que permite llevar a cabo la reacción a baja temperatura y disminuir la carga catalítica. Algunas evidencias experimentales sugieren que la reacción transcurre a través de intermedios radicalicos.



**4.3** Respecto el apartado 3.3 relativo a las reacciones de acoplamiento entre haluros propargílicos y haluros de alquilzinc catalizados por Ni podemos concluir que se ha logrado llevar a cabo el acoplamiento cruzado catalizado por Ni entre bromuros propargílicos secundarios y haluros de alquilzinc para obtener alenos como productos de manera muy eficiente, con excelente regioselectividad y en presencia de una amplia variedad de grupos funcionales. Los estudios mecanísticos revelan que estos procesos seguirían un mecanismo a través de un ciclo catalítico de tipo Ni(I)/Ni(II)/Ni(III).





## ***PARTE EXPERIMENTAL***



## Índice de contenidos

<b>5.1 Materials and methods</b>	153
<b>5.2 Synthesis of starting materials</b>	153
<b>5.2.1 General procedure for iodination of alkyl chlorides, bromides and tosylates by Finkelstein reaction.</b>	153
(3-Iodopropyl)benzene	154
8-Iodo-2,6-dimethyloct-2-ene	154
Methyl 5-iodopentanoate	154
2-(3-Iodopropoxy)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran	155
5-Iodopentanenitrile	155
3-Iodopropan-1-ol	155
6-Iodohex-1-ene	155
6-Iodohept-1-ene	156
Dimethyl 2-allyl-2-(2-iodoethyl)malonate	156
<i>N</i> -allyl- <i>N</i> -(2-iodoethyl)-4-methylbenzenesulfonamide	156
3-(2-iodoethoxy)prop-1-ene	156
<b>5.2.2 Procedure for iodination of alcohols</b>	157
<i>tert</i> -Butyl 3-iodopyrrolidine-1-carboxylate	157
(Iodomethyl)cyclopropane	157
3-(2-Iodoethoxy)cyclohex-1-ene	157
<b>5.2.3 Synthesis of dimethyl 2-(iodomethyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate</b>	158
<b>5.2.4 Synthesis of (3-Iodobutyl)benzene.</b>	158
<b>5.2.5 General procedure for the preparation of idoketals and iodoethers as cyclization precursors</b>	159
<i>trans</i> -2-(But-3-en-1-yloxy)-3-iodotetrahydrofuran	159
<i>trans</i> -2-(Allyloxy)-3-iodotetrahydrofuran	160
<i>trans</i> -2-(Allyloxy)-3-iodotetrahydro-2 <i>H</i> -pyran	160
<i>trans</i> -1-(Allyloxy)-2-iodocyclopentane	160

<i>trans</i> -1-(Allyloxy)-2-iodocyclohexane	160
<i>trans</i> -3-Iodo-2-(penta-1,4-dien-3-yloxy)tetrahydrofuran	161
<i>trans</i> -3-Iodo-2-[(2-methylallyl)oxy]tetrahydrofuran	161
3-(1-Ethoxy-2-iodoethoxy)prop-1-ene	161
<i>trans</i> -{ <i>cis</i> -2-[(4-(Allyloxy)but-2-en-1-yl)oxy]}-3-iodotetrahydrofuran	162
3-iodo-2-(pent-2-en-1-yloxy)tetrahydrofuran	162
<b>5.2.6 Synthesis of propargylic alcohols</b>	162
4-phenylbut-3-yn-2-ol	163
3-phenylprop-2-yn-1-ol	163
4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)benzonitrile	163
Methyl 4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)benzoate	164
Methyl ( <i>S</i> )-4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)benzoate	164
4-(3-methoxyphenyl)but-3-yn-2-ol	164
4-(4-chlorophenyl)but-3-yn-2-ol	164
4-(4-nitrophenyl)but-3-yn-2-ol	165
4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-yn-2-ol	165
4-( <i>p</i> -tolyl)but-3-yn-2-ol	165
1-(4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)phenyl)ethan-1-one	165
Dodec-3-yn-2-ol	166
4,4-dimethyl-1-phenylpent-1-yn-3-ol	166
1-cyclohexylnon-1-yn-3-ol	166
2,2-dimethylundec-3-yn-5-ol	166
4-(triisopropylsilyl)but-3-yn-2-ol	167
<b>5.2.7 Synthesis of propargylic halides</b>	167
(3-Chlorobut-1-yn-1-yl)benzene	167
(3-iodoprop-1-yn-1-yl)benzene	167
(3-bromobut-1-yn-1-yl)benzene	168
(3-bromoprop-1-yn-1-yl)benzene	168
4-(3-bromobut-1-yn-1-yl)benzonitrile	169
Methyl 4-(3-bromobut-1-yn-1-yl)benzoate	169

Methyl ( <i>R</i> )-4-(3-bromobut-1-yn-1-yl)benzoate	169
1-(3-bromobut-1-yn-1-yl)-3-methoxybenzene	170
1-(3-bromobut-1-yn-1-yl)-4-chlorobenzene	170
1-(3-bromobut-1-yn-1-yl)-4-nitrobenzene	170
1-(3-bromobut-1-yn-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzene	170
1-(3-bromobut-1-yn-1-yl)-4-methylbenzene	171
1-(4-(3-bromobut-1-yn-1-yl)phenyl)ethan-1-one	171
2-bromododec-3-yne	171
(3-bromo-4,4-dimethylpent-1-yn-1-yl)benzene	171
(3-bromonon-1-yn-1-yl)cyclohexane	172
5-bromo-2,2-dimethylundec-3-yne	172
(3-bromobut-1-yn-1-yl)triisopropylsilane	172
<b>5.3 Alkyl-alkyl Kumada-type cross-coupling reactions</b>	173
<b>5.3.1 General procedures</b>	173
<b>5.3.2 Compound characterization</b>	174
2-(5-Phenylpentyl)-1,3-dioxane (1a)	174
2-[(5-Phenylpentyl)oxy]tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran (1c)	174
2-(Heptyloxy)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran (1d)	175
2-[5-(Tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yloxy)pentyl]-1,3-dioxane (1e)	175
2-(5,9-Dimethyldec-8-en-1-yl)-1,3-dioxane (1f)	175
Methyl 7-(1,3-dioxan-2-yl)heptanoate (1g)	176
Methyl 7-phenylheptanoate (1h)	176
Methyl nonanoate (1i)	176
5-phenylpentan-1-ol (1j)	177
7-phenylheptanenitrile (1k)	177
Dimethyl 2-(3-(1,3-dioxan-2-yl)propyl)-2-vinylmalonate (1l)	177
2-(2-Cyclohexylethyl)-1,3-dioxane (1m)	178
2-{2-[2-(But-3-en-1-yloxy)tetrahydrofuran-3-yl]ethyl}-1,3-dioxane (1n)	178
<i>tert</i> -Butyl-3-(2-(1,3-dioxan-2-yl)ethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (1o)	179

(3 <i>R</i> *,3 <i>aS</i> *,6 <i>aR</i> *)-3-(3-(1,3-dioxan-2-yl)propyl)hexahydrofuro[2,3- <i>b</i> ]furan (2a)	179
(3 <i>R</i> *,3 <i>aS</i> *,6 <i>aR</i> *) and (3 <i>S</i> *,3 <i>aS</i> *,6 <i>aR</i> *)-3-pentylhexahydrofuro[2,3- <i>b</i> ]furan (2b)	179
(3 <i>R</i> *,3 <i>aS</i> *,6 <i>aR</i> *)-3-(3-phenylpropyl)hexahydrofuro[2,3- <i>b</i> ]furan (2c)	180
(3 <i>R</i> *,3 <i>aS</i> *,7 <i>aR</i> *) and (3 <i>S</i> *,3 <i>aS</i> *,7 <i>aR</i> *)-3-(3-(1,3-Dioxan-2-yl)propyl)hexahydro-2 <i>H</i> -furo[2,3- <i>b</i> ]pyran (2d)	180
3-(3-(1,3-Dioxan-2-yl)propyl)hexahydro-2 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>b</i> ]furan (2e)	181
(3 <i>R</i> *,3 <i>aS</i> *,6 <i>aS</i> *)-3-(3-(1,3-dioxan-2-yl)propyl)hexahydro-2 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>b</i> ]furan (2e major)	181
(3 <i>S</i> *,3 <i>aS</i> *,6 <i>aS</i> *)-3-(3-(1,3-dioxan-2-yl)propyl)hexahydro-2 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>b</i> ]furan (2e minor)	182
(3 <i>R</i> *,3 <i>aS</i> *,7 <i>aS</i> *) and (3 <i>S</i> *,3 <i>aS</i> *,7 <i>aS</i> *)-3-(3-(1,3-Dioxan-2-yl)propyl)octahydrobenzofuran (2f)	182
(3 <i>R</i> *,3 <i>aS</i> *,6 <i>aR</i> *)-3-[3-(1,3-dioxan-2-yl)propyl]-2-vinylhexahydrofuro[2,3- <i>b</i> ]furan (2g)	183
(3 <i>R</i> *,3 <i>aS</i> *,6 <i>aR</i> *)-3-(3-(1,3-dioxan-2-yl)propyl)-3-methylhexahydrofuro[2,3- <i>b</i> ]furan (2h)	183
2-(3-(5-ethoxytetrahydrofuran-3-yl)propyl)-1,3-dioxane (2i)	184
3-(3-(1,3-dioxan-2-yl)propyl)-1-tosylpyrrolidine (2j)	184
Dimethyl 3-(3-(1,3-dioxan-2-yl)propyl)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (2k)	184
2-(3-(2-methylcyclopentyl)propyl)-1,3-dioxane (2l)	185
(3 <i>R</i> *,3 <i>aS</i> *,6 <i>aR</i> *)-3-(Cyclopropylmethyl)hexahydrofuro[2,3- <i>b</i> ]furan (2m)	185
3-[[4-(1,3-Dioxan-2-yl)propyl]tetrahydrofuran-3-yl]hexahydrofuro[2,3- <i>b</i> ]furan (2n)	186
(3 <i>R</i> *,3 <i>aS</i> *,6 <i>aR</i> *)-3-(but-2-en-1-yl)hexahydrofuro[2,3- <i>b</i> ]furan (2o)	186
(3 <i>R</i> *,3 <i>aS</i> *,6 <i>aR</i> *)-3-(4-methoxybenzyl)hexahydrofuro[2,3- <i>b</i> ]furan (2p)	186
(3 <i>R</i> *,3 <i>aS</i> *,6 <i>aR</i> *)-3-benzylhexahydrofuro[2,3- <i>b</i> ]furan (2q)	187
(3 <i>R</i> *,3 <i>aS</i> *,6 <i>aR</i> *)-3-methylhexahydrofuro[2,3- <i>b</i> ]furan (2r)	187
(3 <i>R</i> *,3 <i>aS</i> *,6 <i>aR</i> *)-3-propylhexahydrofuro[2,3- <i>b</i> ]furan (2s)	187
1-(2-(1,3-dioxan-2-yl)ethoxy)-2,2,6,6-tetramethylpiperidine (3)	188
2-(hex-5-enyl)-1,3-dioxane (4)	188
2-(Oct-7-enyl)-1,3-dioxane (5) and 2-(3-cyclopentylpropyl)-1,3-dioxane (6)	188
2-(4-(Cyclohex-2-en-1-yloxy)butyl)-1,3-dioxane (7)	189

4-(2-(1,3-dioxan-2-yl)ethyl)octahydrobenzofuran (8)	189
2-(4-(allyloxy)butyl)-1,3-dioxane (9)	189
2-(3-(tetrahydrofuran-3-yl)propyl)-1,3-dioxane (10)	190
2-(3-methyl-5-phenylpentyl)-1,3-dioxane (11)	190
<b>5.4 Ni-catalyzed Kumada-type cross-coupling reactions of bencyl and allyl electropiles.</b>	190
<b>5.4.1 General procedures</b>	190
<b>5.4.2 Compound characterization</b>	191
Methyl 4-(3-(1,3-dioxan-2-yl)propyl)benzoate (12a)	191
2-(3-Phenylpropyl)-1,3-dioxane (12b)	192
4-(3-(1,3-Dioxan-2-yl)propyl)benzonitrile (12c)	192
2-(3-(3-Methoxyphenyl)propyl)-1,3-dioxane (12d)	192
2-(3-(4-methoxyphenyl)propyl)-1,3-dioxane (12e)	193
4-(3-Phenylpropyl)benzonitrile (12f)	193
4-(cyclopropylmethyl)benzonitrile (12g)	193
1-Methoxy-4-pentylbenzene (12h)	193
1-Methoxy-4-(3-phenylpropyl)benzene (12i)	194
(E)-2-(5-phenylpent-4-en-1-yl)-1,3-dioxane (13a)	194
(E)-1-methoxy-4-(5-phenylpent-1-en-1-yl)benzene (13b)	194
2-(4-(phenoxymethyl)pent-4-en-1-yl)-1,3-dioxane (14)	195
<b>5.5 Ni-catalyzed cross-coupling reactions of propargylic halides with alkylzinc halides</b>	195
<b>5.5.1. General procedure</b>	195
<b>5.5.2 Compound characterization</b>	196
2-(3-phenylhexa-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane (15a)	196
2-(3-phenylhexa-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxolane (15b)	196
2-(3-( <i>p</i> -tolyl)hexa-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane (15c)	196
4-(1-(1,3-dioxan-2-yl)hexa-3,4-dien-3-yl)benzonitrile (15d)	197
Methyl 4-(1-(1,3-dioxan-2-yl)hexa-3,4-dien-3-yl)benzoate (15e)	197

2-(3-(4-nitrophenyl)hexa-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane (15f)	197
1-(4-(1-(1,3-dioxan-2-yl)hexa-3,4-dien-3-yl)phenyl)ethan-1-one (15g)	198
2-(3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)hexa-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane (15h)	198
2-(3-(3-methoxyphenyl)hexa-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane (15i)	198
2-(3-(4-chlorophenyl)hexa-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane (15j)	199
2-(3-(prop-1-en-1-ylidene)undecyl)-1,3-dioxane (16a)	199
2-(3-cyclohexylundeca-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane (16b)	200
2-(3-(tert-butyl)undeca-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane and 5-(2-(1,3-dioxan-2-yl)ethyl)-2,2-dimethylundec-3-yn-6-one (16c)	200
2-(6,6-dimethyl-3-phenylhepta-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane (16d)	200
2-(3-phenylpenta-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane (17) and 2-(5-phenylpent-4-yn-1-yl)- 1,3-dioxane (17')	201
2-(3-phenylpenta-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane (17)	201
2-(5-phenylpent-4-yn-1-yl)-1,3-dioxane (17')	201
Ethyl 4-(4-cyanophenyl)hepta-4,5-dienoate (18)	201
Ethyl 4-(prop-1-en-1-ylidene)dodecanoate (19)	202
1-(1-phenylpenta-2,3-dien-2-yl)-4-(trifluoromethyl)benzene (20)	202
Methyl 4-(octa-2,3-dien-4-yl)benzoate (21)	202
Methyl 4-(5-methylhepta-2,3-dien-4-yl)benzoate (22)	203
2,2,6,6-tetramethyl-1-((4-(4-nitrophenyl)but-3-yn-2-yl)oxy)piperidine (23)	203
Methyl 4-(3-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)but-1-yn-1-yl)benzoate (24)	203



## 5. Parte experimental

### 5.1 Materials and methods

The cross-coupling reactions were carried out under argon in anhydrous THF obtained by a Solvent Purification System (SPS) and/or distillation over Na/benzophenone and Ar-degassed. Anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (SDS), anhydrous  $\text{Et}_2\text{O}$  (VWR) and anhydrous benzene (SDS) were stored over activated molecular sieves 4 Å (SDS). Acetone (SDS) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (SDS) were used as purchased. Thin layer chromatography was carried out using pre-coated TLC-aluminum sheets with 0.20 mm of silica gel and fluorescent indicator  $\text{UV}_{254}$  (ALUGRAM® Xtra SIL G/ $\text{UV}_{254}$ ) and visualized under UV light and/or using phosphomolybdic acid ethanol solution. Chromatographic purifications were carried out using flash grade silica gel (Chromatogel 60 ACC, 40-60  $\mu\text{m}$ ). NMR spectra were recorded at 23 °C on a Bruker AC-300 or a Bruker AMX-500. The  $^1\text{H}$  and the  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shifts are given in parts per million (ppm) relative to the residual signals of the deuterated solvents.<sup>100</sup> Carbon types were determined from DEPT- $^{13}\text{C}$  NMR. The following abbreviations are used to indicate the multiplicity: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; bs, broad signal. Mass spectra were recorded on a Waters VG AutoSpec and GC-MS experiments on a GC-MS experiments on a Bruker SCION TQ.

The reagents for starting material synthesis were purchased and used as received without further purifications. The molarity of alkylmagnesium and alkylzinc halide solutions (Aldrich) were checked immediately before use.<sup>101</sup> (*S*)-*t*-Bu-pymox,<sup>102</sup> (*S*)-Bu-Pybox,<sup>103</sup> (*S,S*)-*t*-BuBox<sup>104</sup> and  $\text{Ni}(\text{py})_4\text{Cl}_2$ <sup>105</sup> were synthesized following the procedures reported in the literature from commercially available starting materials.

### 5.2 Synthesis of starting materials.

#### 5.2.1 General procedure for iodination of alkyl chlorides, bromides and tosylates by Finkelstein reaction.

<sup>100</sup> H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.

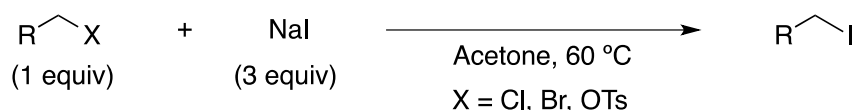
<sup>101</sup> A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 5, 890-891.

<sup>102</sup> H. Shimizu, J. C. Holder, B. M. Stoltz, *J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1637-1642.

<sup>103</sup> J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14726-14727.

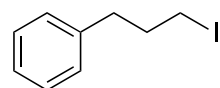
<sup>104</sup> A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. García, M. J. Gil, V. Martínez-Merino, J. A. Mayoral, E. Pires, I. Villalba, *Synlett* **2005**, 15, 2321-2324.

<sup>105</sup> G. Kenessey, G. Liptay, *J. Therm. Anal.* **1993**, 39, 333-349.

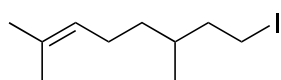


In a sealed tube, to a 1 M solution of the corresponding alkyl-X (X = Cl, Br, OTs) (1 equiv) in acetone was added NaI (3 equiv). The mixture was stirred at 60 °C for 12 h. After cooling at rt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added until the complete precipitation of salts. Then, the mixture was filtered and the solvent was evaporated under vacuum. The product was purified by column chromatography. Afterwards, the fractions containing the product were combined and washed with a 0.1 M aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under vacuum. Spectroscopic data were compared with those described in the literature for each case. Iodides indicated below were obtained following this procedure.

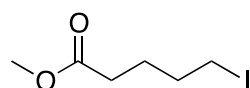
**(3-Iodopropyl)benzene:**<sup>106</sup> The product was obtained using (3-chloropropyl)benzene (10 g, 64.9 mmol) as starting alkyl halide. The compound was purified by column chromatography (hexane was used as eluent) and was obtained as a colorless oil in 90% yield (14.4 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 3H), 3.18 (t, *J* = 6.8, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.14 (p, *J* = 6.9, 2H).



**8-Iodo-2,6-dimethyloct-2-ene:**<sup>107</sup> The product was obtained using 8-bromo-2,6-dimethyl-oct-2-ene (1 g, 4.56 mmol) as starting alkyl halide. The compound was purified by column chromatography (hexane was used as eluent) and was obtained as a colorless oil in 82% yield (1 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.15 – 5.05 (m, 1H), 3.30 – 3.07 (m, 2H), 2.06 – 1.81 (m, 3H), 1.75 – 1.49 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.41 – 1.27 (m, 1H), 1.24 – 1.09 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).



**Methyl 5-iodopentanoate:**<sup>108</sup> The product was obtained using methyl 5-bromopentanoate (methyl 5-bromovalerate) (2 g, 10.3mmol) as starting alkyl halide. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 95:5) and was obtained as a



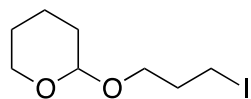
<sup>106</sup> S. M. Smith, J. M. Takacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1740-1741.

<sup>107</sup> N. B. Basar, H. Liu, D. Negi, H. M. Sirat, G. A. Morris, E. J. Thomas, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 1743-1745.

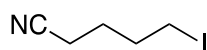
<sup>108</sup> J. P. Collman, Y. Yang, R. A. Decréau, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2855-2858.

pale yellow oil in 90% yield (2.25 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.67 (s, 3H), 3.18 (t,  $J$  = 6.7, 2H), 2.34 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.93 – 1.67 (m, 4H).

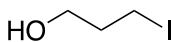
**2-(3-Iodopropoxy)tetrahydro-2H-pyran:**<sup>109</sup> The product was obtained using 2-(3-bromopropoxy)tetrahydro-2H-pyran<sup>109</sup> (2 g, 8.97 mmol) as starting alkyl halide. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 90:10) and was obtained as a colorless oil in 95% yield (2.3 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.60 (t,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 3.90 – 3.77 (m, 2H), 3.56 – 3.41 (m, 2H), 3.30 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 2.09 (p,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 1.86 – 1.49 (m, 6H).



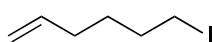
**5-Iodopentanenitrile:**<sup>110</sup> The product was obtained using 5-bromopentanenitrile (1 g, 6.21 mmol) as starting alkyl halide. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 95:5) and was obtained as a pale yellow oil in 92% yield (1.2 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.21 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 2.40 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.04 – 1.91 (m, 2H), 1.88 – 1.74 (m, 2H).



**3-Iodopropan-1-ol:**<sup>111</sup> The product was obtained using 3-bromopropan-1-ol (1 g, 7.46 mmol) as starting alkyl halide. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 90:10) and was obtained as a pale yellow oil in 94% yield (1.3 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.74 (q,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 3.30 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 2.05 (p,  $J$  = 6.3 Hz, 2H).



**6-Iodohex-1-ene:**<sup>112</sup> The product was obtained using 6-bromohex-1-ene (1 g, 6.17 mmol) as starting alkyl halide. The compound was purified by column chromatography (only hexane was used as eluent) and was obtained as a colorless oil in 77% yield (1 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.87-5.71 (m, 1H), 5.10-4.93 (m, 2H), 3.19 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.08 (q,  $J$  = 7.5, 7.1 Hz, 2H), 1.84 (p,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.50 (p,  $J$  = 7.4 Hz, 2H).



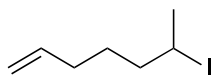
<sup>109</sup> A. Gupta, G. Beazley, J. Lee, G. Bérubé, *Synth. Commun.*, **2007**, 37, 2031-2037.

<sup>110</sup> F.-E. Chen, J.-L. Yuan, H.-F. Dai, Y.-Y. Kuang, Y. Chu, *Synthesis*, **2003**, 2155-2160.

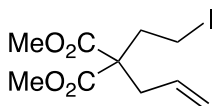
<sup>111</sup> D. Arian, L. Kovbasyuk, A. Mokhir, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 3972-3980.

<sup>112</sup> W. F. Bailey, R. P. Gagnier, J. J. Patricia, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 2098-2107.

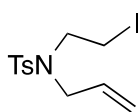
**6-Iodohept-1-ene:**<sup>113</sup> The product was obtained using hept-6-en-2-yl 4-methylbenzenesulfonate<sup>114</sup> (412 mg, 1.53 mmol) as starting alkyl tosylate. The compound was purified by column chromatography (pentane was used as eluent) and was obtained as a colorless oil in 54% yield (186 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.80 (ddt, *J* = 16.9, 10.0, 6.6 Hz, 1H), 5.08 – 4.94 (m, 2H), 4.26-4.11 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.92 (dd, *J* = 6.8, 0.9 Hz, 3H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.67-1.46 (m, 3H).



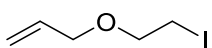
**Dimethyl 2-allyl-2-(2-iodoethyl)malonate:** The product was obtained using dimethyl 2-allyl-2-(2-bromoethyl)malonate<sup>115</sup> (519 mg, 1.86 mmol) as starting alkyl halide. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 90:10) and was obtained as a colorless oil in 82% yield (496 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.63 (ddt, *J* = 17.5, 9.5, 7.4 Hz, 1H), 5.18 – 5.08 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.13 – 3.05 (m, 2H), 2.68 – 2.62 (m, 2H), 2.52 – 2.45 (m, 2H).



**N-allyl-N-(2-iodoethyl)-4-methylbenzenesulfonamide:**<sup>116</sup> The product was obtained using *N*-allyl-*N*-(2-bromoethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (1 g, 3.14 mmol) as starting alkyl halide. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 95:5) and was obtained as a white solid in 93% yield (1.1 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.76 – 5.59 (m, 1H), 5.25 – 5.13 (m, 2H), 3.79 (dt, *J* = 6.5, 1.1 Hz, 2H), 3.48 – 3.36 (m, 2H), 3.29 – 3.16 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).



**3-(2-iodoethoxy)prop-1-ene:**<sup>117</sup> The product was obtained using 2-(allyloxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (1.5 g, 5.8 mmol) as starting alkyl tosylate. The crude was filtered through a short pad of silica and washed with pentane. The product was obtained as a pale yellow oil in 70% yield (860 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.94 – 5.76 (m, 1H), 5.31 – 5.09 (m, 2H), 4.00 – 3.95 (m, 2H), 3.67 – 3.61 (m, 2H), 3.23 – 3.16 (m, 2H).



<sup>113</sup> E. C. Ashby, D. Coleman *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4554-4565.

<sup>114</sup> E. C. Ashby, J. Oswald, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 6068-6076.

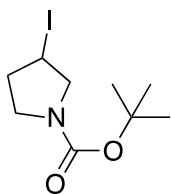
<sup>115</sup> V. G. Phapale, E. Buñuel, M. García-Iglesias, D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 8790-8795.

<sup>116</sup> M. E. Weiss, L. M. Kreis, A. Lauber, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 11125-11128.

<sup>117</sup> G. A. Molander, L. S. Harring, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6171-6176.

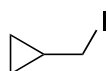
### 5.2.2 Procedure for iodination of alcohols.

***tert*-Butyl 3-iodopyrrolidine-1-carboxylate:**<sup>118</sup> To a solution of *tert*-butyl 3-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (1.06 g, 5.66 mmol) in THF (10 ml) was added imidazole (0.462 g, 6.79 mmol) and triphenylphosphine (1.782 g, 6.79 mmol) at 0 °C. Then, iodine (1.724 g, 6.79 mmol) was slowly added to the reaction and the mixture was stirred for 16 h at 25 °C. Next, the mixture was washed with 0.1 M aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution.

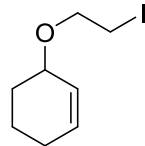


The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 90:10) and was obtained as a colorless oil in 96% yield (1.6 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.42 – 4.30 (m, 1H), 3.90 – 3.35 (m, 4H), 2.31 – 2.17 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

**(Iodomethyl)cyclopropane:**<sup>119</sup> cyclopropylmethanol (0.798 ml, 9.85 mmol), 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (2.5 ml, 23.00 mmol) and triethylamine (1.65 ml, 11.82 mmol) were all mixed together under argon atmosphere and the resulting mixture was cooled at -10 °C followed by the slow addition of methanesulfonyl chloride (0.767 ml, 9.85 mmol). Then, the solution was stirred for 30 min at 0 °C and the formed precipitate was filtered and rinsed with DMI. NaI (4.43 g, 29.5 mmol) was added to the combined filtrates and the mixture was stirred for 4 h at 25 °C under Ar. The reaction was cooled at 0 °C and pentane (10 ml) and water (10 ml) were carefully added. The organic layer was separated, washed with water to remove DMI, dried over MgSO<sub>4</sub>, and the solvent was carefully evaporated under vacuum. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.41 – 1.24 (m, 1H), 0.88 – 0.76 (m, 2H), 0.36 – 0.25 (m, 2H).



**3-(2-Iodoethoxy)cyclohex-1-ene:** A solution of PPh<sub>3</sub> (5.06 mmol), imidazole (5.06 mmol) and 2-(cyclohex-2-enyloxy)ethanol<sup>120</sup> (4.22 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) was stirred at 5 °C for 5 min. To this solution resublimed iodine (8.44 mmol) was added portionwise under argon atmosphere and the mixture was further stirred overnight. The mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and successively washed with aq 5% NaHCO<sub>3</sub>, saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 70:30) and was obtained as a pale yellow oil in 76%



<sup>118</sup> A. Boto, R. Hernández, Y. de León, J. R. Murguía, A. Rodríguez-Afonso, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 673-682.

<sup>119</sup> P. T. Lansbury, V. A. Pattison, W. A. Clement, J. D. Sidler, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2247-2251.

<sup>120</sup> P. A. Baguley, J. C. Walton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1998**, 13, 2073-2082.

yield (810 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.87-5.69 (m, 2H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 3.78 – 3.63 (m, 2H), 3.20 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.17 – 1.82 (m, 2H), 1.79 – 1.41 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131.53 (CH), 127.60 (CH), 73.32 (CH), 69.26 ( $\text{CH}_2$ ), 28.60 ( $\text{CH}_2$ ), 25.39 ( $\text{CH}_2$ ), 19.32 ( $\text{CH}_2$ ), 4.12 ( $\text{CH}_2$ ). TOF MS EI+: calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{OI}$ : 252.0011; Found: 252.0020.

### 5.2.3 Synthesis of dimethyl 2-(iodomethyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate.

**Dimethyl 2-(iodomethyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate:**<sup>121</sup> A solution of dimethyl allylmalonate (5.8 mmol) in dry THF (2 mL) was added dropwise at room temperature to a stirred suspension of sodium hydride (7.1 mmol) in dry THF (2 mL) over a period of 30 min. The mixture was stirred for 1 h at room temperature, and a solution of 1,2-diiodoethane (11.6 mmol) in dry THF (2.5 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 15 h at room temperature, then poured into water and was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 90:10) and was obtained as a white solid in 65% yield (1.1 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.27 – 3.09 (m, 2H), 2.55 – 2.40 (m, 1H), 1.67 – 1.58 (m, 1H), 1.57 – 1.50 (m, 1H).

### 5.2.4 Synthesis of (3-iodobutyl)benzene.

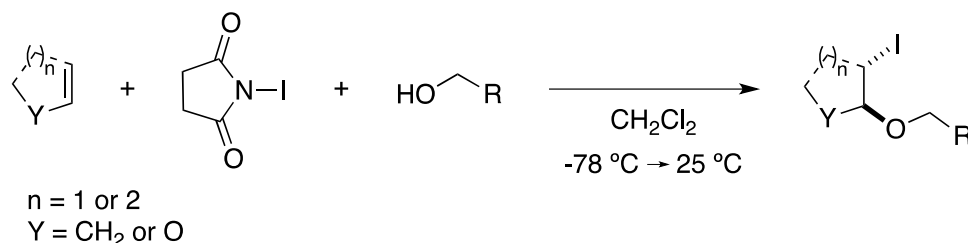
**(3-iodobutyl)benzene:**<sup>122</sup> a solution of 4-phenylbutan-2-ol (0.44 ml, 2.9 mmol) in THF (25 ml) was heated at 70 °C. Then, *N,N*-dimethyl-*N*-(methylsulfanylmethylene)ammonium iodide<sup>122</sup> (1 g, 4.3 mmol, 1.5 equiv.) and imidazole (196 mg, 2.9 mmol, 1 equiv.) were added, and the mixture was stirred at 70 °C for 150 min. After cooling down at room temperature, the solvent was evaporated under vacuum and the product was purified by column chromatography (hexane) affording a colourless oil in 80% yield (602 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 3H), 4.19 – 4.05 (m, 1H), 2.85 (ddd,  $J$  = 14.0, 9.0, 5.2 Hz, 1H), 2.70 (ddd,  $J$  = 13.7, 8.9, 7.0 Hz, 1H), 2.16 (dtd,  $J$  = 14.3, 9.0, 5.2 Hz, 1H), 1.95 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).

<sup>121</sup> [a] M. E. Kuehne, L. He, P. A. Jokiel, C. J. Pace, M. W. Fleck, I. M. Maisonneuve, S. D. Glick, J. M. Bidlack, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2716-2730. [b] O. Kitagawa, T. Inoue, K. Hirano, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3106-3112.

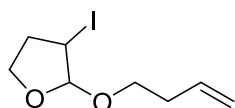
<sup>122</sup> A. R. Ellwood, M. J. Porter, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7982-7985.

### 5.2.5 General procedure for the preparation of idoketals and iodoethers as cyclization precursors.

This procedure involves a modification of the protocol described in the literature.<sup>123</sup>



A flask was charged with NIS (1.1 equiv) and a stir bar in air. The flask was sealed by a septum, dried under vacuum and backfilled with Ar. Then, dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (in order to get a 1 M solution) was added and the mixture was cooled down at the temperature indicated for each case. Afterwards, the alkene (the corresponding equivalents) and the alcohol (1 equiv) were added. The reaction mixture was stirred at the specified temperature for a few minutes and then was allowed to reach RT. After 12 h, the mixture was poured on a 0.1 M aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and the combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated under vacuum and the product was purified by column chromatography. Spectroscopic data were compared with those described in the literature, where necessary. Following this procedure the cyclization precursors indicated below were obtained.

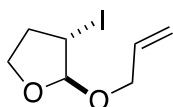


***trans*-2-(But-3-en-1-yloxy)-3-iodotetrahydrofuran:** The product was obtained using 2,3-dihydrofuran (2.7 ml, 35.4 mmol) as an alkene and 3-buten-1-ol (1 ml, 11.8 mmol) as an alcohol at 0 °C.

The compound was purified by column chromatography in silica-gel (hexane/EtOAc 97:3) and was obtained as a colorless oil in 88% yield (2.8 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.86 – 5.69 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.13 – 5.00 (m, 2H), 4.19 – 4.06 (m, 2H), 4.02 (td,  $J$  = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 3.70 (dt,  $J$  = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 3.46 (dt,  $J$  = 9.6, 6.7 Hz, 1H), 2.68 – 2.54 (m, 1H), 2.30 (q,  $J$  = 6.7, 2H), 2.24 – 2.12 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135.0 (CH), 116.7 ( $\text{CH}_2$ ), 110.6 (CH), 67.1 ( $\text{CH}_2$ ), 66.8 ( $\text{CH}_2$ ), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 (CH); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{IO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]: 290.9858; Found: 290.9837; Anal. calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{IO}_2$ : C, 35.84; H, 4.89; Found: C, 35.84; H, 4.87.

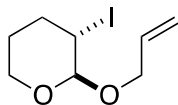
<sup>123</sup> D. S. Middleton, N. S. Simpkins, *Synth. Commun.* **1989**, 17, 21-29.

**trans-2-(Allyloxy)-3-iodotetrahydrofuran:**<sup>124</sup> The product was obtained using 2,3-dihydrofuran (2.5 ml, 32.5 mmol, 1.25 equiv) as an alkene and prop-2-en-1-ol (1.8 ml,



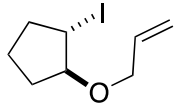
26.0 mmol) as an alcohol at 0 °C. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 99:1) and was obtained as a colorless oil in 61% yield (4.0 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.88 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 5.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.27 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.22 – 3.92 (m, 5H), 2.71 – 2.56 (m, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 1H).

**trans-2-(Allyloxy)-3-iodotetrahydro-2H-pyran:**<sup>124</sup> The product was obtained using tetrahydro-2H-pyran (1.6 ml, 21.5 mmol, 1.25 equiv) as an alkene and prop-2-en-1-ol (1.2 ml, 17.2 mmol) as an alcohol. The compound was



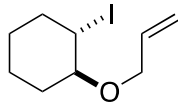
purified by column chromatography (hexane/EtOAc 95:5) and was obtained as a colorless oil in 62% yield (2.9 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.94 (ddt, *J* = 16.6, 10.9, 5.6 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 12.8, 4.9, 1H), 4.16 – 3.92 (m, 3H), 3.64 – 3.53 (m, 1H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.09 – 1.95 (m, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 1H), 1.65 – 1.50 (m, 1H).

**trans-1-(Allyloxy)-2-iodocyclopentane:**<sup>125</sup> The product was obtained using cyclopentene (1.2 ml, 13.8 mmol, 0.8 equiv) as an alkene and prop-2-en-1-ol (1.9 ml, 17.3 mmol) as an alcohol at -78 °C. The compound was



purified by column chromatography (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 99:1) and was obtained as a colorless oil in 11% yield (378 mg).<sup>126</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.89 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 5.6 Hz, 1H), 5.28 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.18 (dq, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 2H), 4.10 – 3.94 (m, 2H), 2.35 – 1.98 (m, 3H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 1H).

**trans-1-(Allyloxy)-2-iodocyclohexane:**<sup>127</sup> The product was obtained using cyclohexene (1.5 ml, 15.1 mmol, 0.8 equiv) as an alkene and prop-2-en-1-ol (2.0 ml, 18.9 mmol) as an alcohol. The compound was purified by column



chromatography (hexane/EtOAc 99:1) and was obtained as a colorless oil in 18% yield (733 mg).<sup>126</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.97 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 5.6 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 10.4, 1H), 4.18 – 4.00 (m, 3H), 3.44 – 3.33

<sup>124</sup> A. Vaupel, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5743-5753.

<sup>125</sup> V. B. Phapale, *Ph. D. Tesis*, Universidad Autónoma de Madrid, **2009**.

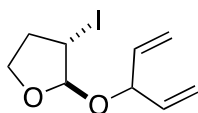
<sup>126</sup> The low yield was due to some problems related to the purification procedure. Thus, only the fractions containing the pure product were collected.

<sup>127</sup> G. M. Talybov, V. Z. Mekhtieva, S. F. Karaev, *Russian J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 600.

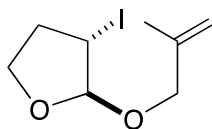


(m, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 2.05 – 1.88 (m, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 1H), 1.60 – 1.48 (m, 1H), 1.41 – 1.22 (m, 3H).

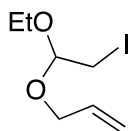
***trans*-3-Iodo-2-(penta-1,4-dien-3-yloxy)tetrahydrofuran:** The product was obtained using 2,3-dihydrofuran (2.7 ml, 35.5 mmol) as an alkene and penta-1,4-dien-3-ol (1.1 ml, 11.8 mmol) as an alcohol at 0 °C. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 98:2) and was obtained as a colorless oil in 67% yield (2.2 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.88 – 5.64 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 5.32 – 5.12 (m, 4H), 4.55 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.21 – 4.00 (m, 3H), 2.72 – 2.60 (m, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.6 (CH), 136.4 (CH), 118.4 (CH<sub>2</sub>), 115.9 (CH<sub>2</sub>), 107.9 (CH), 78.0 (CH), 67.1 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH); HRMS (EI) calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>IO<sub>2</sub> [M+H]: 281.0038; Found: 281.0045; Anal. calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>IO<sub>2</sub>: C, 38.59; H, 4.68; Found: C, 38.51; H, 4.66.



***trans*-3-Iodo-2-[(2-methylallyl)oxy]tetrahydrofuran:**<sup>125</sup> The product was obtained using 2,3-dihydrofuran (3.2 ml, 41.7 mmol, 3 equiv) as an alkene and 2-methylprop-2-en-1-ol (1.2 ml, 13.9 mmol) as an alcohol at 0 °C. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 99:1) and was obtained as a colorless oil in 62% yield (2.3 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.37 (s, 1H), 4.98 – 4.93 (m, 1H), 4.91 – 4.87 (m, 1H), 4.23 – 4.18 (m, 1H), 4.17 – 3.99 (m, 3H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 2.71 – 2.58 (m, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 1.73 (s, 3H).



**3-(1-Ethoxy-2-iodoethoxy)prop-1-ene:**<sup>124</sup> The product was obtained using ethoxyethene (2.1 ml, 21.5 mmol, 1.25 equiv mmol) as an alkene and prop-2-en-1-ol (1.2 ml, 17.2 mmol) as an alcohol at 0 °C. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 96:4) and was obtained as a colorless oil in 91% yield (4 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.93 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 5.7 Hz, 1H), 5.32 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.20 (dq, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.20 – 4.00 (m, 2H), 3.75 – 3.51 (m, 2H), 3.24 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

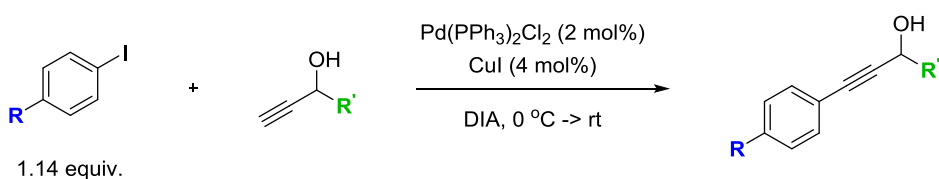


**trans-{cis-2-[(4-(Allyloxy)but-2-en-1-yl)oxy]}-3-iodotetrahydrofuran:** The product was obtained using 2,3-dihydrofuran (0.3 ml, 4.04 mmol, 1.2 equiv) as an alkene and *cis*-4-(allyloxy)but-2-en-1-ol<sup>128</sup> (431 mg, 3.36 mmol) as an alcohol at 0 °C. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 90:10) and was obtained as a colorless oil in 79% yield (860 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.99-5.83 (m, 1H), 5.80 – 5.61 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 5.28 (ddd, *J* = 17.2, 3.3, 1.6 Hz, 1H), 5.19 (ddd, *J* = 10.3, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 4.23-3.96 (m, 9H), 2.69-2.54 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.8 (CH), 130.1 (CH), 128.6 (CH), 117.3 (CH<sub>2</sub>), 110.0 (CH), 71.4 (CH<sub>2</sub>), 67.2 (CH<sub>2</sub>), 65.8 (CH<sub>2</sub>), 62.9 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH); HRMS (EI) calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>I<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [*M*+*H*]: 325.0301; Found: 325.0310.

**3-iodo-2-(pent-2-en-1-yloxy)tetrahydrofuran:** The product was obtained using 2,3-dihydrofuran (2.7 ml, 35.5 mmol) as an alkene and pent-2-en-1-ol (11.8 mmol) as an alcohol at 0 °C. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 98:2) and was obtained as a colorless oil in 70% yield (2.3 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.73 (d, *J* = 4.90 Hz, 1H), 4.02 – 3.80 (m, 3H), 3.51-3.36 (m, 1H), 2.88 – 2.71 (m, 1H), 2.40 – 2.24 (m, 7.44 Hz, 1H), 1.98 – 1.78 (m, 2H), 1.47 – 1.25 (m, 4H), 1.0 – 0.86 (m, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 109.75 (CH), 72.66 (CH), 69.09 (CH), 45.46 (CH<sub>2</sub>), 41.94 (CH<sub>2</sub>), 29.74 (CH<sub>2</sub>), 24.95 (CH<sub>2</sub>), 21.67 (CH<sub>2</sub>), 14.27 (CH<sub>3</sub>).

## 5.2.6 Synthesis of propargylic alcohols.

*General procedure A for preparation of propargylic alcohols.*<sup>129</sup>



To a solution of iodoarene (1.14 equiv.) in diisopropylamine (1 M) was added bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (2 mol%) and copper(I) iodide (4 mol%). To the resultant mixture was added the corresponding propargyl alcohol (1.0 equiv.) dropwise at 0 °C. The mixture was allowed to warm to rt and the mixture was stirred for 12 h. The crude was filtered through a short pad of silica and washed with

<sup>19</sup> A. Vaupel, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5743-5753.

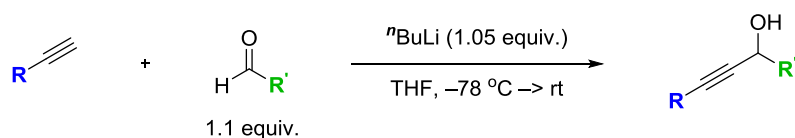
<sup>20</sup> V. B. Phapale, *Ph. D. Tesis*, Universidad Autónoma de Madrid, **2009**.

<sup>128</sup> E. C. Hansen, D. Lee *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2035-2038.

<sup>129</sup> Crittall, M. R.; Fairhurst, N. W. G; Carbery, D. R. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11181-11183.

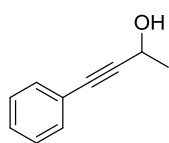
Et<sub>2</sub>O. The solvent was removed under vacuum and the product was purified by column chromatography.

*General procedure B for preparation of propargylic alcohols.*<sup>130</sup>



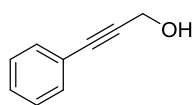
A flask was charged with the corresponding alkyne (1.9 equiv.), dried under vacuum and backfilled with argon. Then THF was added, and the solution was cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . A solution of  $n\text{BuLi}$  in THF was added dropwise via syringe. After 1 hour the aldehyde (1.1 equiv.) was added via syringe. The solution was allowed to warm to room temperature and the mixture was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and the solvent was evaporated under vacuum. The product was purified by column chromatography.

**4-phenylbut-3-yn-2-ol:**<sup>129</sup> The product was obtained following the general procedure



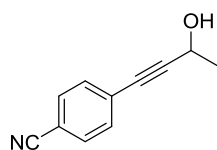
A from iodobenzene and but-3-yn-2-ol (1.4 ml, 17.8 mmol). The compound was purified by column chromatography (dichloromethane was used as eluent) and was obtained as a pale yellow oil in 89% yield (2.30 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 3H), 4.76 (qd,  $J = 6.6, 5.3$  Hz, 1H), 1.93 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 1.56 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).

**3-phenylprop-2-yn-1-ol:**<sup>131</sup> The product was obtained following the general procedure



A from iodobenzene and prop-2-yn-1-ol (0.16 ml, 2.75 mmol). The compound was purified by column chromatography (dichloromethane was used as eluent) and was obtained as a pale yellow oil in 94% yield (310 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 3H), 4.50 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 1H).

**4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)benzonitrile:** The product was obtained following the general procedure A from 4-iodobenzonitrile and but-3-yn-2-ol (0.31 ml, 3.97 mmol). The compound was purified by column chromatography (hexane/AcOEt 70:30 was used as eluent) and was

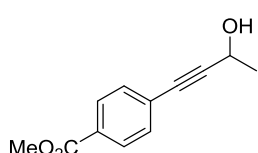


<sup>130</sup> S. W. Smith, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9334-9336.

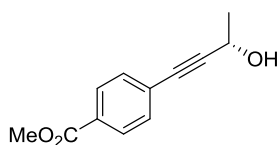
<sup>131</sup> J. Tummatorn, G. B. Dudley, *Org. Lett.* **2011**, 13 (6), 1572-1575.

obtained as a yellow solid in 44% yield (301 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 4.83 – 4.71 (m, 1H), 2.19 – 1.91 (m, 1H), 1.60 – 1.53 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.3 (2  $\times$  CH), 132.1 (2  $\times$  CH), 127.7 (C), 118.5 (C), 111.9 (C), 95.5 (C), 82.5 (C), 58.9 (CH), 24.3 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NNaO}$   $[\text{M}]^+$ : 194.0576; Found: 194.0583.

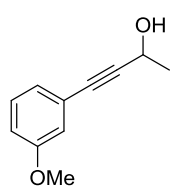
**Methyl 4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)benzoate:** The product was obtained following the general procedure A from methyl 4-iodobenzoate and but-3-yn-2-ol (0.26 ml, 3.3 mmol). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 70:30 was used as eluent) and was obtained as yellow solid in 74% yield (575 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 – 7.93 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 4.36 (qd,  $J$  = 6.6, 5.4 Hz, 4H), 1.88 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 1.57 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.7 (C), 131.7 (2  $\times$  CH), 129.8 (C), 129.6 (2  $\times$  CH), 127.5 (C), 94.1 (C), 83.4 (C), 59.0 (CH), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ), 24.4 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$ : 204.0786; Found: 204.0784.



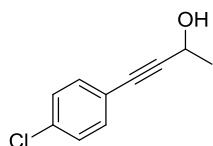
**Methyl (S)-4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)benzoate:** The product was obtained following the general procedure A from methyl 4-iodobenzoate and (S)-but-3-yn-2-ol (0.14 ml, 1.75 mmol). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 70:30 was used as eluent) and was obtained as yellow solid in 65% yield (267 mg). The spectral data are identical to **methyl 4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)benzoate**.



**4-(3-methoxyphenyl)but-3-yn-2-ol:** The product was obtained following the general procedure A from 1-iodo-3-methoxybenzene and but-3-yn-2-ol (0.26 ml, 3.3 mmol). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 80:20 was used as eluent) and was obtained as a brown solid in 75% yield (502 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.05 – 6.84 (m, 3H), 4.82 – 4.70 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.95 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 1.56 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.4 (C), 129.5 (CH), 124.3 (CH), 123.7 (C), 116.6 (CH), 115.2 (CH), 90.9 (C), 84.1 (C), 59.0 (CH), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 24.5 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : 176.0837; Found: 176.0837.

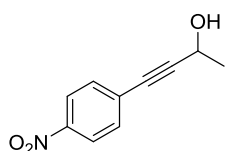


**4-(4-chlorophenyl)but-3-yn-2-ol:** The product was obtained following the general procedure A from 1-chloro-4-iodobenzene and but-3-yn-2-ol (0.14 ml, 1.75 mmol). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 80:20 was used as eluent)

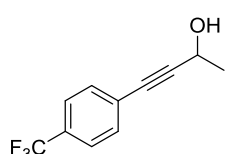


and was obtained as a brown solid in 65% yield (235 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 – 7.25 (m, 4H), 4.80 – 4.70 (m, 1H), 1.87 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 1.55 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.6 (C), 133.0 (2  $\times$  CH), 128.8 (2  $\times$  CH), 121.2 (C), 92.0 (C), 83.1 (C), 59.0 (CH), 24.5 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClO}$   $[\text{M}]^+$ : 180.0343; Found: 180.0336.

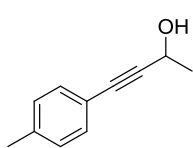
**4-(4-nitrophenyl)but-3-yn-2-ol:**<sup>132</sup> The product was obtained following the general procedure A from 1-iodo-4-nitrobenzene and but-3-yn-2-ol (0.14 ml, 1.75 mmol). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 75:25 was used as eluent) and was obtained as a yellow solid in 95% yield (362 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 – 8.15 (m, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 4.85 – 4.74 (m, 1H), 1.92 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 1.58 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$   $[\text{M}]^+$ : 191.0582; Found: 191.0578.



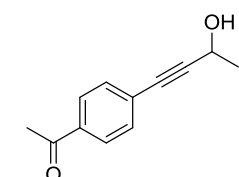
**4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-yn-2-ol:**<sup>133</sup> The product was obtained following the general procedure A from 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene and but-3-yn-2-ol (0.14 ml, 1.75 mmol). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 80:20 was used as eluent) and was obtained as an orange oil in 80% yield (343 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 – 7.49 (m, 4H), 4.85 – 4.71 (m, 1H), 1.90 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 1.57 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H).



**4-(p-tolyl)but-3-yn-2-ol:**<sup>133</sup> The product was obtained following the general procedure A from 1-iodo-4-methylbenzene and but-3-yn-2-ol (0.14 ml, 1.75 mmol). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 80:20 was used as eluent) and was obtained as a pale yellow solid in 49% yield (157 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 4.80 – 4.70 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.86 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 1.55 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H).



**1-(4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)phenyl)ethan-1-one:**<sup>134</sup> The product was obtained following the general procedure A from 1-(4-iodophenyl)ethan-1-one and but-3-yn-2-ol (0.14 ml, 1.75 mmol). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 70:30



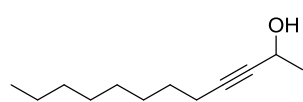
<sup>132</sup> Y. Kayaki, M. Yamamoto, T. Ikariya, *J. Org. Chem.*, 2007, 72 (2), 647-649.

<sup>133</sup> J. Panteleev, R. Y. Huang, E. K. J. Lui, M. Lautens, *Org. Lett.*, 2011, 13 (19), 5314-5317.

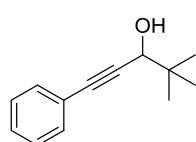
<sup>134</sup> W. P. Gallagher, R. E. Maleczka Jr, *J. Org. Chem.*, 2003, 68 (17), 6775-6779.

was used as eluent) and was obtained as a yellow solid in 96% yield (317 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 – 7.87 (m, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 4.84 – 4.73 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.94 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 1.57 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H).

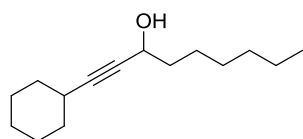
**Dodec-3-yn-2-ol:** The product was obtained following the general procedure B from dec-1-yne (0.36 ml, 2 mmol) and acetaldehyde. The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 92:8 was used as eluent) and was obtained as a colorless oil in 82% yield (300 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.58 – 4.45 (m, 1H), 2.24 – 2.14 (m, 2H), 1.73 – 1.65 (m, 1H), 1.56 – 1.22 (m, 15H), 0.94 – 0.83 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  84.8 (C), 82.4 (C), 58.6 (CH), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 18.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 182.1671; Found: 182.1669.



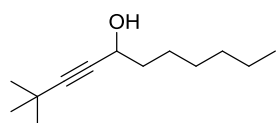
**4,4-dimethyl-1-phenylpent-1-yn-3-ol:**<sup>135</sup> The product was obtained following the general procedure B from ethynylbenzene (0.22 ml, 2 mmol) and pivalaldehyde. The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 60:40 was used as eluent) and was obtained as a pale yellow oil in 75% yield (281 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 4.24 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 1.80 (d,  $J$  = 6.1, 1H), 1.07 (s, 9H).



**1-cyclohexylnon-1-yn-3-ol:** The product was obtained following the general procedure B from ethynylcyclohexane (0.52 ml, 4 mmol) and heptanal. The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 95:5 was used as eluent) and was obtained as a colorless oil in 77% yield (686 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.42 – 4.30 (m, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 1H), 1.83 – 1.24 (m, 21H), 0.95 – 0.85 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  89.5 (C), 81.5 (C), 62.7 (CH), 38.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 (CH), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 222.1984; Found: 222.1993.



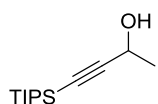
**2,2-dimethylundec-3-yn-5-ol:** The product was obtained following the general procedure B from 3,3-dimethylbut-1-yne (0.74 ml, 6 mmol), heptanal and 0.9 equiv. of  $n\text{BuLi}$ . The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 95:5 was used as



<sup>135</sup> S. A. Fleming, R. Liu, J. T. Redd, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (47), 8095-8098.

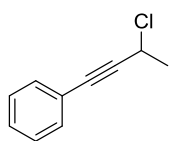
eluent) and was obtained as a colorless oil in 61% yield (719 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.39 – 4.29 (m, 1H), 1.73 – 1.57 (m, 3H), 1.49 – 1.18 (m, 17H), 0.93 – 0.85 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  93.8 (C), 80.0 (C), 62.8 (CH), 38.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $3 \times \text{CH}_3$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 (C), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 196.1827; Found: 196.1834.

**4-(triisopropylsilyl)but-3-yn-2-ol:**<sup>136</sup> The product was obtained following the general procedure B from ethynyltriisopropylsilane (0.60 ml, 2.74 mmol) and acetaldehyde. The compound was purified by column chromatography (hexane/AcOEt 95:5 was used as eluent) and was obtained as a colorless oil in 85% yield (530 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.60 – 4.48 (m, 1H), 1.73 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 1.47 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.09 – 1.05 (m, 21H).



### 5.2.7 Synthesis of propargylic halides.

**(3-Chlorobut-1-yn-1-yl)benzene:**<sup>137</sup> To a solution of 4-phenylbut-3-yn-2-ol (4.10 mmol) in carbon tetrachloride (4 ml, 11.2 equiv.) was added triphenylphosphine (1.3 equiv.). The reaction mixture was heated at reflux for 1 h. After cooling down to room temperature, hexane was added and triphenylphosphine oxide was precipitated. Solvents were removed under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography (pentane was used as eluent). The product was obtained as a pale yellow oil in 51% yield (343 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 – 7.41 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 3H), 4.89 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 1.85 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.0 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.9 (CH), 128.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 122.3 (C), 88.5 (C), 85.5 (C), 44.7 (CH), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS EI calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}$   $[\text{M}]^+$ : 164.0393; Found: 164.0390.



**(3-iodoprop-1-yn-1-yl)benzene:**<sup>138</sup> In a sealed tube, to a solution of (3-bromoprop-1-yn-1-yl)benzene (150 mg, 0.77 mmol) in acetone (2 ml) was added NaI (231 mg, 1.54 mmol, 2 equiv.). The mixture was stirred at 60 °C for 24 h. After cooling down to rt,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was added until the complete precipitation of salts. Then, the mixture was filtered and the solvent was evaporated under vacuum. The product was purified by column chromatography (cyclohexane was used as eluent). Afterwards, the fractions containing the product were combined and washed with a 0.1 M aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution. The organic layer was dried over

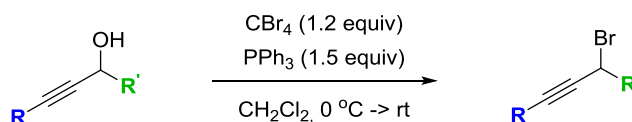
<sup>136</sup> J. A. Marshall, P. Eidam, H. S. Eidam, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 120-128.

<sup>137</sup> M.I. Antczak, J.M. Ready, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1450-1454.

<sup>138</sup> S. Jammi, D. Mouysset, D. Siri, M. P. Bertrand, L. Feray, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78* (4), 1589-1603.

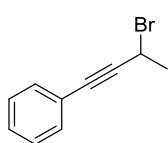
MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under vacuum. The product was obtained as pale yellow oil in 54% yield (100 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 3.97 (s, 2H).

*General procedure for preparation of propargylic bromides*<sup>139</sup>

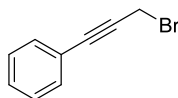


To a solution of propargylic alcohol (1 equiv.) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 M) at 0 °C, CBr<sub>4</sub> (1.2 equiv.) was added. After 10 min a solution of Ph<sub>3</sub>P (1.5 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 M) was added dropwise at 0 °C. Then the reaction mixture was allowed to warm to rt and monitored by TLC. After reaction was completed, the solvent was evaporated under vacuum and the product was purified by column chromatography.

**(3-bromobut-1-yn-1-yl)benzene:** The product was prepared from 4-phenylbut-3-yn-2-ol (6.84 mmol) according to the general procedure. After 1h the reaction was completed (TLC). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane was used as eluent) and was obtained as a colorless oil in 96% yield (1.37 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 4.87 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.01 (d, *J* = 6.9, 3H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 131.9 (2 × CH), 128.9 (CH), 128.4 (2 × CH), 122.4 (C), 89.3 (C), 86.2 (C), 32.1 (CH), 27.7 (CH<sub>3</sub>). HRMS (EI) calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>Br [M]<sup>+</sup>: 207.9888; Found: 207.9891.



**(3-bromoprop-1-yn-1-yl)benzene:**<sup>140</sup> The product was prepared from 3-phenylprop-2-yn-1-ol (2.3 mmol) according to the general procedure. After 1h the reaction was completed (TLC). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane was used as eluent) and was obtained as a colorless oil in 81% yield (367 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 4.17 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132.0 (2 × CH), 129.0 (CH), 128.5 (2 × CH), 122.3 (C), 86.9 (C), 84.4 (C), 15.4 (CH<sub>2</sub>). HRMS (EI) calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Br [M]<sup>+</sup>: 193.9731; Found: 193.9733.

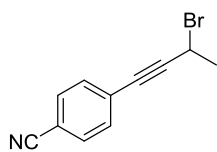


<sup>139</sup> T. Okitsu, K. Sato, T. M. Potewar, A. Wada, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3438-3449.

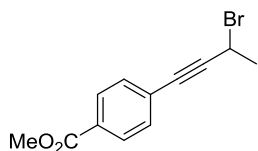
<sup>140</sup> F. Kleinbeck, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131 (26), 9178-9179.



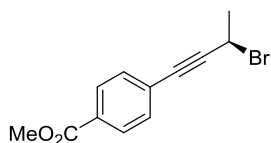
**4-(3-bromobut-1-yn-1-yl)benzonitrile:** The product was prepared from 4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)benzonitrile (1.72 mmol) according to the general procedure. After 1h the reaction was completed (TLC). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 98:2 was used as eluent) and was obtained as a white solid in 87% yield (350 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 4.83 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132.4 (2 × CH), 132.1 (2 × CH), 127.2 (C), 118.4 (C), 112.3 (C), 93.5 (C), 84.2 (C), 30.7 (CH), 27.2 (CH<sub>3</sub>). HRMS (EI) calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>BrN [M]<sup>+</sup>: 232.9840; Found: 232.9845.



**Methyl 4-(3-bromobut-1-yn-1-yl)benzoate:** The product was prepared from 3- methyl 4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)benzoate (0.87 mmol) according to the general procedure. After 3h the reaction was completed (TLC). The compound was purified by column chromatography (hexane/AcOEt 98:2 was used as eluent) and was obtained as a white solid in 84% yield (195 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 4.85 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.5 (C), 131.8 (2 × CH), 130.2 (C), 129.6 (2 × CH), 127.0 (C), 92.1 (C), 85.2 (C), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 31.2 (CH), 27.4 (CH<sub>3</sub>). HRMS (EI) calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 265.9942; Found: 265.9950.

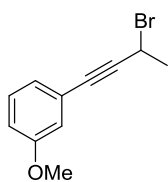


**Methyl (*R*)-4-(3-bromobut-1-yn-1-yl)benzoate:**<sup>141</sup> 50 mg (0.24 mmol) of methyl (*S*)-4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)benzoate were dissolved in dichloromethane (1 ml). Then triphenylphosphite (60 μl, 0.26 mmol) and *N*-bromosuccinimide (47 mg, 0.26 mmol) were added, and the solution was stirred at room temperature for 12 h. The reaction was diluted with Et<sub>2</sub>O and washed with H<sub>2</sub>O. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated under vacuum and the product was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 95:5 was used as eluent) to give 26 mg of a white solid (41% yield). The spectral data are identical to **4-(3-bromobut-1-yn-1-yl)benzoate**. As described in the literature, the reaction proceeds with major inversion of configuration regardless the starting propargylic alcohol used. The compound was obtained with a 92:8 enantiomeric ratio determined by HPLC using Chiralpak-ID column [hexane/MeOH (99:1), 1.0 mL/min]: τ<sub>major</sub> = 32.2 min, τ<sub>minor</sub> = 39.8 min.

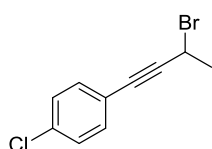


<sup>141</sup> M. A. Perry, M. D. Morin, B. W. Slafer, S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.* 2012, 77 (7), 3390-3400.

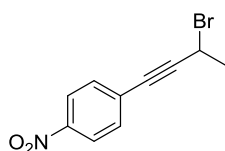
**1-(3-bromobut-1-yn-1-yl)-3-methoxybenzene:** The product was prepared from 4-(3-methoxyphenyl)but-3-yn-2-ol (1.47 mmol) according to the general procedure. After 20 min the reaction was completed (TLC). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 98:2 was used as eluent) and was obtained as a yellow oil in 81% yield (285 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.06 – 6.86 (m, 3H), 4.86 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.01 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.3 (C), 129.4 (CH), 124.3 (CH), 123.2 (C), 116.5 (CH), 115.5 (CH), 89.0 (C), 86.0 (C), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 31.9 (CH), 27.5 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}$   $[\text{M}]^+$ : 237.9993; Found: 237.9990.



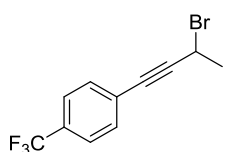
**1-(3-bromobut-1-yn-1-yl)-4-chlorobenzene:** The product was prepared from 4-(4-chlorophenyl)but-3-yn-2-ol (1.11 mmol) according to the general procedure. After 1 h the reaction was completed (TLC). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane was used as eluent) and was obtained as a yellow oil in 78% yield (211 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 – 7.27 (m, 4H), 4.84 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 2.00 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135.0 (C), 133.1 (2  $\times$  CH), 128.8 (2  $\times$  CH), 120.8 (C), 90.3 (C), 85.0 (C), 31.6 (CH), 27.5 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrCl}$   $[\text{M}]^+$ : 241.9498; Found: 241.9499.



**1-(3-bromobut-1-yn-1-yl)-4-nitrobenzene:** The product was prepared from 4-(4-nitrophenyl)but-3-yn-2-ol (1.11 mmol) according to the general procedure. After 1 h the reaction was completed (TLC). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 95:5 was used as eluent) and was obtained as a yellow oil in 89% yield (187 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 – 8.16 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 4.84 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 2.02 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.6 (C), 132.7 (2  $\times$  CH), 129.2 (C), 123.7 (2  $\times$  CH), 94.3 (C), 83.9 (C), 30.5 (CH), 27.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}_2$   $[\text{M}]^+$ : 252.9738; Found: 252.9728.

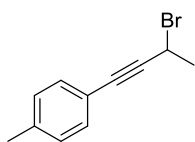


**1-(3-bromobut-1-yn-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzene:** The product was prepared from 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-yn-2-ol (1.11 mmol) according to the general procedure. After 30 min the reaction was completed (TLC). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 97:3 was used as eluent) and was obtained as a pale yellow oil in 85% yield (262 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 – 7.51 (m, 4H), 4.85 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 2.01 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.2 (2  $\times$  CH), 130.6 (q, C,  $J_{\text{CF}}$  = 32.6 Hz), 126.2 (C), 125.4 (q, 2  $\times$  CH,  $J_{\text{CF}}$  = 3.8

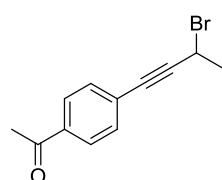


Hz), 124.0 (q, C,  $J_{\text{CF}} = 271.6$  Hz), 91.6 (C), 84.6 (C), 31.1 (CH), 27.3 (CH<sub>3</sub>). HRMS (EI) calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>BrF<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 275.9761; Found: 275.9751.

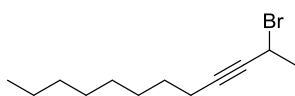
**1-(3-bromobut-1-yn-1-yl)-4-methylbenzene:** The product was prepared from 4-(p-tolyl)but-3-yn-2-ol (0.98 mmol) according to the general procedure. After 40 min the reaction was completed (TLC). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 99.5:0.5 was used as eluent) and was obtained as a yellow solid in 74% yield (163 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 4.87 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.1 (C), 131.8 (2 × CH), 129.2 (2 × CH), 119.3 (C), 88.7 (C), 86.5 (C), 32.4 (CH), 27.7 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>). HRMS (EI) calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Br [M]<sup>+</sup>: 222.0044; Found: 222.0036.



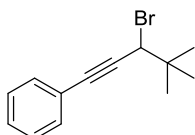
**1-(4-(3-bromobut-1-yn-1-yl)phenyl)ethan-1-one:** The product was prepared from 1-(4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)phenyl)ethan-1-one (1.11 mmol) according to the general procedure. After 20 min the reaction was completed (TLC). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 95:5 was used as eluent) and was obtained as a white solid in 88% yield (244 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 4.86 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.02 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.2 (C), 136.7 (C), 131.9 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 127.0 (C), 92.3 (C), 85.1 (C), 31.2 (CH), 27.3 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>). HRMS (EI) calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrO [M]<sup>+</sup>: 249.9993; Found: 250.0000.



**2-bromododec-3-yne:** The product was prepared from dodec-3-yn-2-ol (1.11 mmol) according to the general procedure. After 10 min the reaction was completed (TLC). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane was used as eluent) and was obtained as a colorless oil in 99% yield (268 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.71 – 4.59 (m, 1H), 2.27 – 2.19 (m, 2H), 1.89 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.56 – 1.45 (m, 2H), 1.41 – 1.23 (m, 10H), 0.93 – 0.85 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 87.7 (C), 80.7 (C), 32.7 (CH), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 19.0 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>). HRMS (EI) calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub> [M-Br]<sup>+</sup>: 165.1643; Found: 165.1649.



**(3-bromo-4,4-dimethylpent-1-yn-1-yl)benzene:** The product was prepared from 4,4-dimethyl-1-phenylpent-1-yn-3-ol (1.05 mmol) according to the general procedure using 2.4 equiv. of CBr<sub>4</sub> and 3 equiv. of PPh<sub>3</sub>. After 5 h the reaction was completed (TLC). The compound was purified by



column chromatography (cyclohexane/AcOEt 95:5 was used as eluent) and was obtained as a yellow oil in 96% yield (253 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 4.62 (s, 1H), 1.20 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131.9 (2  $\times$  CH), 128.8 (CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 122.6 (C), 87.8 (C), 87.4 (C), 52.1 (CH), 37.1 (C), 27.1 (3  $\times$   $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Br}$   $[\text{M}]^+$ : 250.0357; Found: 250.0348.

**(3-bromonon-1-yn-1-yl)cyclohexane:** The product was prepared from 1-cyclohexynon-1-yn-3-ol (0.90 mmol) according to the general procedure. After 50 min the reaction was completed (TLC). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane was used as eluent) and was obtained as a colorless oil in 78% yield (200 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.61 – 4.54 (m, 1H), 2.54 – 2.35 (m, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 2H), 1.84 – 1.63 (m, 4H), 1.58 – 1.24 (m, 14H), 0.95 – 0.85 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  92.4 (C), 79.7 (C), 40.5 ( $\text{CH}_2$ ), 39.1 (CH), 32.5 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 (CH), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{Br}$   $[\text{M}]^+$ : 284.1140; Found: 284.1128.

**5-bromo-2,2-dimethylundec-3-yne:** The product was prepared from 2,2-dimethylundec-3-yn-5-ol (2.60 mmol) according to the general procedure. After 50 min the reaction was completed (TLC). The compound was purified by column chromatography (cyclohexane was used as eluent) and was obtained as a colorless oil in 56% yield (381 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.55 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 2H), 1.58 – 1.43 (m, 2H), 1.41 – 1.17 (m, 15H), 0.94 – 0.85 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  96.3 (C), 78.2 (C), 40.4 ( $\text{CH}_2$ ), 38.9 (CH), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 (3  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 (C), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{Br}$   $[\text{M}]^+$ : 258.0983; Found: 258.0977.

**(3-bromobut-1-yn-1-yl)triisopropylsilane:**<sup>142</sup> The product was prepared from 4-(triisopropylsilyl)but-3-yn-2-ol (1.32 mmol) according to the general procedure. After 1 h the reaction was completed (TLC). The compound was purified by column chromatography (hexane was used as eluent) and was obtained as a colorless oil in 79% yield (301 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.63 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 1.92 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.08 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 21H).

<sup>142</sup> S. W. Smith, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9334-9336.

### 5.3 Alkyl-alkyl Kumada-type cross-coupling reactions.

#### 5.3.1 General procedures.

##### **Procedure A for the cross-coupling reactions of alkyl iodides with [2-(1,3-dioxan-2-yl)ethyl)magnesium bromide in THF.**

A vial was charged with Ni(acac)<sub>2</sub> (5.2 mg, 0.020 mmol), the corresponding iodide (0.406 mmol) and a stir bar in air. The vial was sealed by a septum, dried under vacuum and backfilled with Ar. Then, dry THF (2 ml) and TMEDA (6 µl, 0.041 mmol) were added. The resulting mixture was stirred at 25 °C until a light-blue solution was observed. Afterwards, 1.6 ml of a 0.5 M solution in THF of [2-(1,3-dioxan-2-yl)ethyl)magnesium bromide (0.812 mmol) was added by slow addition by a syringe pump (flow rate = 0.2 equiv/h = 0.16 ml/h) at 25 °C. During the addition the solution turns pink. After the addition of Grignard reagent, the mixture was quenched by a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated under vacuum and the product was purified by column chromatography.

##### **Procedure B for the cross-coupling reactions of alkyl iodide with phenethylmagnesium chloride in THF and butylmagnesium chloride in THF.**

A vial was charged with Ni(acac)<sub>2</sub> (5.2 mg, 0.020 mmol), the corresponding iodide (0.406 mmol) and a stir bar in air. The vial was sealed by a septum, dried under vacuum and backfilled with Ar. Then, dry THF (2 ml) and TMEDA (6 µl, 0.041 mmol) were added. The resulting mixture was stirred at 25 °C until a light-blue solution was observed. Afterwards, a solution of the corresponding Grignard reagent (0.610 mmol) in THF was added by drop by drop at 0 °C. During the addition the solution turns pink. After the addition of Grignard reagent, the mixture was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated under vacuum and the product was purified by column chromatography.

##### **Procedure C for the cross-coupling reactions of alkyl iodides with [2-(1,3-dioxan-2-yl)ethyl)magnesium bromide in benzene.**

The Grignard reagent solutions in benzene were prepared by removing under vacuum the THF from the purchased solutions. Then, the corresponding volume of benzene was added under Ar. The resulting solution was titrated using a THF solution of  $I_2$  of known concentration.<sup>143</sup>

A vial was charged with  $Ni(acac)_2$  (5.2 mg, 0.020 mmol), the corresponding iodide (0.406 mmol) and a stir bar in air. The vial was sealed by a septum, dried under vacuum and backfilled with Ar. Then, dry benzene (2 ml) and TMEDA (0.1 ml, 0.65 mmol) were added. The resulting mixture was stirred at 25 °C until a light-blue solution was observed. Afterwards, 2.0 ml of a 0.4 M solution of [2-(1,3-dioxan-2-yl)ethyl)magnesium bromide in benzene (0.812 mmol) was added by slow addition by a syringe pump (flow rate = 0.2 equiv/h = 0.2 ml/h) at 25 °C. During the addition the solution turns pink. After the addition of Grignard reagent, the mixture was quenched by a saturated aqueous  $NH_4Cl$  solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were dried over  $MgSO_4$ . The solvent was evaporated under vacuum and the product was purified by column chromatography.

### 5.3.2. Compound characterization.

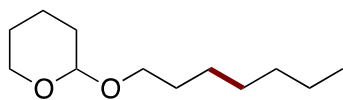
**2-(5-Phenylpentyl)-1,3-dioxane (1a):** The product was obtained following the procedure A using (3-iodopropyl)benzene as starting iodide. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 95:5) and was obtained as a colorless oil in 80% yield (76 mg).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 4.50 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 2H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 2.60 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.15 – 2.00 (m, 1H), 1.71 – 1.54 (m, 4H), 1.47 – 1.30 (m, 5H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  142.9 (C), 128.5 (2  $\times$  CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 125.7 (CH), 102.5 (CH), 67.0 (2  $\times$   $CH_2$ ), 35.9 ( $CH_2$ ), 35.3 ( $CH_2$ ), 31.5 ( $CH_2$ ), 29.3 ( $CH_2$ ), 26.0 ( $CH_2$ ), 23.9 ( $CH_2$ ); HRMS (EI) calcd. for  $C_{15}H_{21}O_2$  [M-H]: 233.1542; Found: 233.1545; Anal. calcd. for  $C_{15}H_{22}O_2$ : C, 76.88; H, 9.46; Found: C, 76.79; H, 9.39.

**2-[(5-Phenylpentyl)oxy]tetrahydro-2H-pyran (1c):** The product was obtained following the procedure B using 2-(3-iodopropoxy)tetrahydro-2H-pyran as starting iodide and a 1 M solution of phenethylmagnesium chloride as Grignard reagent. The compound was purified by column chromatography

<sup>143</sup> A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis*, **2006**, 5, 890-891.

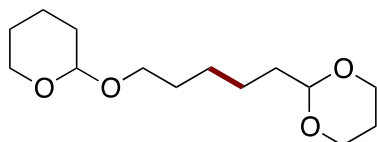
(hexane/EtOAc 95:5) and was obtained as a colorless oil in 85% yield (86 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 4.57 (dd,  $J$  = 4.4, 2.7 Hz, 1H) 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.74 (dt,  $J$  = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 3.39 (dt,  $J$  = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 2.63 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 1.85 – 1.40 (m, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.8 (C), 128.5 (2  $\times$  CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 125.7 (CH), 99.0 (CH), 67.6 ( $\text{CH}_2$ ), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 19.8 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]: 271.1674; Found: 271.1668; Anal. calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$ : C, 77.38; H, 9.74; Found C, 77.25; H, 9.76.

**2-(Heptyloxy)tetrahydro-2H-pyran (1d):** The product was obtained following the procedure B using 2-(3-iodopropoxy)tetrahydro-2H-pyran as starting iodide and a 1 M solution of butylmagnesium chloride as Grignard reagent. The compound was purified



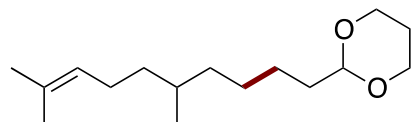
by column chromatography (hexane/EtOAc 95:5) and was obtained as a colorless oil in 60% yield (49 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.57 (dd,  $J$  = 4.5, 2.8 Hz, 1H), 3.92–3.80 (m, 1H), 3.72 (dt,  $J$  = 9.7, 6.9 Hz, 1H), 3.54 – 3.43 (m, 1H), 3.38 (dt,  $J$  = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 1.89 – 1.67 (m, 2H), 1.63 – 1.47 (m, 6H), 1.42 – 1.19 (m, 8H), 0.88 (t,  $J$  = 6.9, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  99.0 (CH), 67.8 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 19.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_2$  [ $\text{M}-\text{H}$ ]: 199.1698; Found: 199.1694; Anal. calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2$ : C, 71.95; H, 12.08; Found C, 71.94; H, 11.69.

**2-[5-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentyl]-1,3-dioxane (1e):** The product was obtained following the procedure A using 2-(3-iodopropoxy)tetrahydro-2H-pyran as starting iodide. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 80:20) and was obtained as a colorless



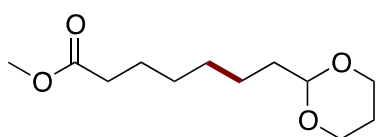
oil with 77% yield (81 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.56 (dd,  $J$  = 4.5, 2.7 Hz, 1H), 4.51 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J$  = 11.0 and 4.9 Hz, 2H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.80 – 3.67 (m, 3H), 3.54 – 3.44 (m, 1H), 3.38 (dt,  $J$  = 9.6 and 6.6 Hz, 1H), 2.15 – 1.99 (m, 1H), 1.86 – 1.31 (m, 15H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  102.5 (CH), 99.0 (CH), 67.7 ( $\text{CH}_2$ ), 67.0 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 35.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.0 ( $\text{CH}_2$ ), 19.8 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_4$  [ $\text{M}-\text{H}$ ]: 257.1753; Found: 257.1743; Anal. calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_4$ : C, 65.09; H, 10.14; Found C, 64.73; H, 9.88.

**2-(5,9-Dimethyldec-8-en-1-yl)-1,3-dioxane (1f):** The product was obtained following the procedure A using 8-iodo-2,6-dimethyloct-2-ene as starting iodide. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 95:5) and



was obtained as a colorless oil in 51% yield (53 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.13 – 5.05 (m, 1H), 4.50 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 2H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 2.16 – 1.88 (m, 3H), 1.68 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 3H), 1.62 – 1.55 (m, 2H), 1.60 (s, 3H) 1.42 – 1.24 (m, 8H), 1.18 – 1.06 (m, 2H), 0.85 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131.1 (C), 125.2 (CH), 102.6 (CH), 67.1 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 37.3 ( $\text{CH}_2$ ), 37.0 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 (CH), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ), 19.7 ( $\text{CH}_3$ ), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2$ : 254.2246; Found: 254.2222.

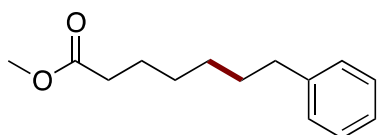
**Methyl 7-(1,3-dioxan-2-yl)heptanoate (1g):** Product was obtained following the



procedure A using methyl 5-iodovalerate as starting iodide. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 90:10) and was obtained as a colorless oil in 70% yield (63 mg).  $^1\text{H}$  NMR

(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.50 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 2H), 3.80 – 3.69 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.29 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.14 – 2.00 (m, 1H), 1.64 – 1.55 (m, 4H), 1.40 – 1.25 (m, 7H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.4 (C), 102.5 (CH), 67.0 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 51.6 ( $\text{CH}_3$ ), 35.3 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 23.9 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4$ : 230.1518; Found: 230.1506; Anal. calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4$ : C, 62.58; H, 9.63; Found C, 62.99; H, 9.56.

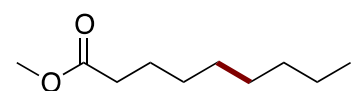
**Methyl 7-phenylheptanoate (1h):** The product was obtained following the procedure



B and using iodovalerate as starting iodide and a 1 M solution of phenethylmagnesium chloride as Grignard reagent. The compound was purified by column chromatography (hexane: EtOAc 95:5) and was

obtained as a colorless oil with 60% yield (54 mg):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32–7.23 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.60 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.30 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.70 – 1.56 (m, 4H), 1.39 – 1.30 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.37 (C), 142.83 (C), 128.52 (2  $\times$  CH), 128.38 (2  $\times$  CH), 125.75 (CH), 51.58 ( $\text{CH}_3$ ), 36.02 ( $\text{CH}_2$ ), 34.22 ( $\text{CH}_2$ ), 31.40 ( $\text{CH}_2$ ), 29.14 ( $\text{CH}_2$ ), 29.04 ( $\text{CH}_2$ ), 25.03 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ : 220.1463; Found: 220.1462; Anal. calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ : C, 76.33; H, 9.15; Found: C, 77.25; H, 9.04

**Methyl nonanoate (1i):** The product was obtained following the procedure B and using



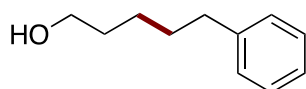
5-iodovalerate as starting iodide and a 1 M solution of butylmagnesium chloride as Grignard reagent. The compound was purified by column chromatography in

silica-gel (hexane/EtOAc 97:3) and was obtained as a colorless oil with 37% yield (26 mg):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.66 (s, 3H), 2.30 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.68–1.54 (m, 2H),



1.32-1.22 (m, 10H), 0.91-0.84 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.5 (C), 51.6 ( $\text{CH}_3$ ), 34.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$ : 172.1463; Found: 172.1461.

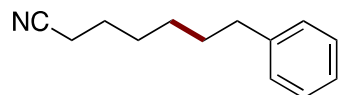
**5-phenylpentan-1-ol (1j):** The product was obtained following the procedure B and



using 3-iodopropan-1-ol as starting iodide and a 1 M solution of phenethylmagnesium chloride as Grignard reagent (2.5 equiv). The compound was obtained by column

chromatography (hexane/EtOAc 90:10) as a colorless oil with 78% yield in 9% of 2-phenylethanol (59 mg). Only 5-phenylpentan-1-ol is described by  $^1\text{H}$  NMR.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 – 7.21 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 3H), 3.87 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 3.64 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.88 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 2.63 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.75 – 1.52 (m, 4H), 1.47 – 1.34 (m, 2H), 1.29 – 1.23 (bs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.7 (C), 138.6 (C), 129.1 (2  $\times$  CH), 128.7 (2  $\times$  CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 126.6 (CH), 125.8 (CH), 63.8 ( $\text{CH}_2$ ), 63.0 ( $\text{CH}_2$ ), 39.3 ( $\text{CH}_2$ ), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ); GC-HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$  (**3c**): 122.0732; Found: 122.0736; GC-HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$  (**2-phenylethanol**): 164.1201; Found: 164.1202.

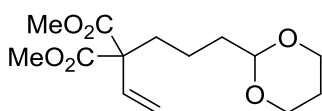
**7-phenylheptanenitrile (1k):** The product was obtained following the procedure B



using 5-iodopentanenitrile as starting iodide and a 1 M solution of phenethylmagnesium chloride as Grignard reagent. The compound was purified by column

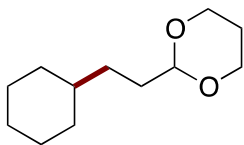
chromatography (hexane/EtOAc 95:5) and was obtained as a colorless oil in 55% yield (42 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 3H), 2.62 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 4H), 1.52 – 1.33 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.5 (C), 128.5 (2  $\times$  CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 125.9 (CH), 119.9 (C), 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 17.3 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}$ : 187.1361 ; Found: 187.1351; Anal. calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}$ : C, 83.37; H, 9.15; N, 7.48; Found C, 83.48; H, 9.21; N, 6.96.

**Dimethyl 2-(3-(1,3-dioxan-2-yl)propyl)-2-vinylmalonate (1l):** The product was

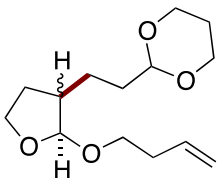


obtained following the procedure A using dimethyl 2-(iodomethyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate as starting iodide. The compound was purified by column

chromatography in silica-gel (hexane/EtOAc 95:5) and was obtained as a yellow oil in 30% yield (35 mg).  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.87 – 5.69 (m, 1H), 5.19 – 5.03 (m, 2H), 4.63 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 4.23 – 4.04 (m, 4H), 3.75 (s, 6H), 2.50 – 2.41 (m, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 3H), 1.77 – 1.49 (m, 3H), 1.42 – 1.31 (m, 1H).

**2-(2-Cyclohexylethyl)-1,3-dioxane (1m):**

The product was obtained following the procedure A using iodocyclohexane as starting iodide. The compound was purified by column chromatography in silica-gel (hexane/EtOAc 95:5) and was obtained as a colorless oil in 96% yield (77 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.47 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.82 – 3.68 (m, 2H), 2.17 – 1.94 (m, 1H), 1.75 – 1.55 (m, 7H), 1.34 – 1.11 (m, 7H), 0.95 – 0.77 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  103.0 (CH), 67.1 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 37.7 (CH), 33.4 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ : 198.1620; Found: 198.1579; Anal. calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ : C, 72.68; H, 11.18; Found C, 72.63; H, 11.22.

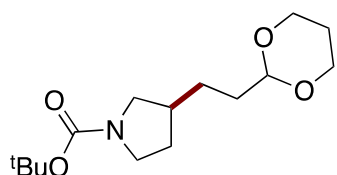
**2-{2-[2-(But-3-en-1-yloxy)tetrahydrofuran-3-yl]ethyl}-1,3-dioxane (1n):**

The product was obtained following the procedure A as a 90:10 mixture of isomers using *trans*-2-(but-3-en-1-yloxy)-3-iodotetrahydrofuran as starting iodide. The mixture was obtained by column chromatography (hexane/EtOAc 90:10) as a colorless oil in 78% combined yield (81 mg). Only the major isomer is described by  $^1\text{H}$  NMR.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.80 (ddt,  $J$  = 17.0, 10.1, 6.7 Hz, 1H), 5.08 (dq,  $J$  = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.02 (dq,  $J$  = 10.2, 1.7 Hz, 1H), 4.76 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 4.51 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 4.12 – 4.06 (m, 2H), 3.93 – 3.83 (m, 2H), 3.78 – 3.68 (m, 3H), 3.42 (dt,  $J$  = 9.6, 6.9 Hz, 1H), 2.31 (qt,  $J$  = 6.8, 1.4 Hz, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 3H), 1.66 – 1.47 (m, 4H), 1.42 – 1.31 (m, 2H). Both isomers are described as a mixture by  $^{13}\text{C}$  NMR.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , **major + minor**)  $\delta$  135.7 (CH **minor**), 135.4 (CH **major**), 116.4 ( $\text{CH}_2$  **major**), 116.2 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 108.8 (CH **major**), 103.7 (CH **minor**), 102.5 (CH **minor**), 102.1 (CH **major**), 67.0 ( $2 \times \text{CH}_2$  **major** +  $2 \times \text{CH}_2$  **minor**), 66.9 ( $\text{CH}_2$  **major**), 66.8 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 66.8 ( $\text{CH}_2$  **major**), 66.6 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 45.4 (CH **major**), 44.2 (CH **minor**), 34.4 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 34.3 ( $\text{CH}_2$  **major**), 34.2 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 33.8 ( $\text{CH}_2$  **major**), 30.7 ( $\text{CH}_2$  **major**), 29.5 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 27.0 ( $\text{CH}_2$  **major**), 26.0 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 26.0 ( $\text{CH}_2$  **major**), 23.2 ( $\text{CH}_2$  **minor**); GC-HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_2$  (**major**) [ $\text{M}-1$ ]: 255.1596; Found: 255.1596; GC-HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$  (**minor**): 256.1675; Found: *no detected*; Anal. calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$  (**major + minor**): C, 65.60; H, 9.44; Found C, 65.48; H, 9.35.

*The molecular ion of the minor isomer could not be detected. However, the mass spectrum shows the same fragmentation pattern for both isomers.*

The isomer ratio has been calculated from the signals corresponding to the ketal hydrogens on the  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the mixture.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , **minor** + **major**)  $\delta$  4.87 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1 H), 4.76 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1 H).

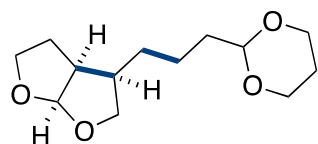
**tert-Butyl-3-(2-(1,3-dioxan-2-yl)ethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (1o):** The product was



obtained following the procedure A and using *tert*-butyl-3-iodopyrrolidine-1-carboxylate as starting iodide. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 90:10) and was obtained as a colorless oil with 89% yield (104 mg):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.51

(t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 3.62 – 3.34 (m, 2H), 3.30 – 3.16 (m, 1H), 2.92 – 2.78 (m, 1H), 2.18 – 1.90 (m, 3H), 1.68 – 1.55 (m, 2H), 1.52 – 1.28 (m, 13H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.7 (C), 102.2 (CH), 79.0 (C), 67.0 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 51.6 ( $\text{CH}_2$ ), 45.7 ( $\text{CH}_2$ ), 38.7 (CH), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 (3  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NNaO}_4$ : 308.1838; Found: 308.1846.

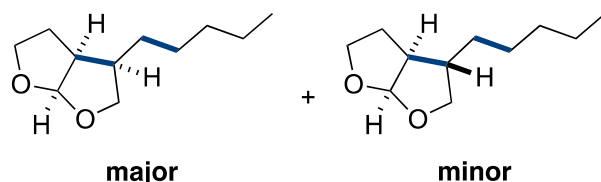
**(3R\*,3aS\*,6aR\*)-3-(3-(1,3-dioxan-2-yl)propyl)hexahydrofuro[2,3-b]furan (2a):** The



product was obtained following the procedure A and using *trans*-2-(allyloxy)-3-iodotetrahydrofuran as starting iodide. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 70:30) and was obtained as a colorless oil

with 75% yield (74 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.71 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 4.52 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.93 (dd,  $J$  = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J$  = 7.4, 6.4 Hz, 2H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 3.40 (dd,  $J$  = 11.4, 8.4 Hz, 1H), 2.79 (tt,  $J$  = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 2.37 – 2.21 (m, 1H), 2.16 – 1.97 (m, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.67 – 1.53 (m, 2H), 1.50 – 1.29 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  109.9 (CH), 102.2 (CH), 72.7 ( $\text{CH}_2$ ), 69.3 ( $\text{CH}_2$ ), 67.1 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 45.5 (CH), 42.3 (CH), 35.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 23.0 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_4$  [M-H]: 241.1440; Found: 241.1446.

**(3R\*,3aS\*,6aR\*)- and (3S\*,3aS\*,6aR\*)-3-pentylhexahydrofuro[2,3-b]furan (2b):** The



products were obtained following the procedure B as a 97:3 mixture of isomers using 2-(allyloxy)-3-iodotetrahydrofuran as starting iodide and a 1 M solution of butylmagnesium

chloride as Grignard reagent. The mixture was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 93:7) and was obtained as a colorless oil in 66% combined yield (49 mg). Only the major isomer is described by NMR.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.72 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J$  = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 3.86 (dd,  $J$  = 7.6, 6.2 Hz, 2H), 3.40 (dd,  $J$  =

11.4, 8.4 Hz, 1H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 2.37 – 2.21 (m, 1H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.42 – 1.23 (m, 8H), 0.92 – 0.86 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , **major**)  $\delta$  109.9 (CH), 72.9 ( $\text{CH}_2$ ), 69.3 ( $\text{CH}_2$ ), 45.6 (CH), 42.3 (CH), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ); GC-HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_2$  (**major**) [M-1]: 183.1385; Found: 183.1384; GC-HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$  (**minor**): 184.11463; Found: **no detected**; Anal. calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$ : C, 71.70; H, 10.94; Found C, 71.32; H, 10.62.

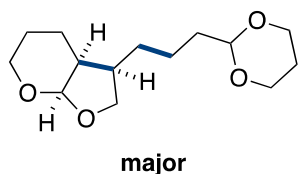
The molecular ion of the minor isomer could not be detected. However, the mass spectrum shows the same fragmentation pattern for both isomers.

The same mixture was obtained using a 1 M solution of sec-butyilmagnesium chloride in  $\text{Et}_2\text{O}$  as Grignard reagent. In this case 0.1 ml of TMEDA (0.65 mmol) had to be added.

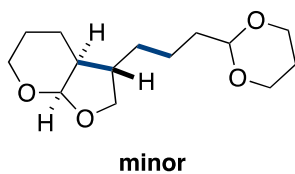
The isomer ratio has been calculated from the signals corresponding to the ketal hydrogens on the  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the mixture.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , **major** + **minor**)  $\delta$  5.72 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.68 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H).

**(3R\*,3aS\*,6aR\*)-3-(3-phenylpropyl)hexahydrofuro[2,3-b]furan (2c)**: The product was obtained following the procedure B and using *trans*-2-(allyloxy)-3-iodotetrahydrofuran as starting iodide and a 1 M solution of phenethylmagnesium chloride as Grignard reagent. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 90:10) and was obtained as a colorless oil with 73% yield (70 mg):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 5.71 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 8.4, 7.3$  Hz, 1H), 3.84 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.40 (dd,  $J = 11.4, 8.4$  Hz, 1H), 2.84 – 2.70 (m, 1H), 2.63 (td,  $J = 7.5, 3.2$  Hz, 2H), 2.39 – 2.22 (m, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.73 – 1.56 (m, 2H), 1.48 – 1.35 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.1 (C), 128.4 (2  $\times$  CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 125.9 (CH), 109.8 (CH), 72.6 ( $\text{CH}_2$ ), 69.1 ( $\text{CH}_2$ ), 45.4 (CH), 42.2 (CH), 36.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ : 232.1463; Found: 232.1455.

**(3R\*,3aS\*,7aR\*)- and (3S\*,3aS\*,7aS\*)-R3-(3-(1,3-Dioxan-2-yl)propyl)hexahydro-2H-furo[2,3-b]pyran (2d)**: The products were obtained following the procedure A as a 91:9 mixture of isomers using *trans*-2-(allyloxy)-3-



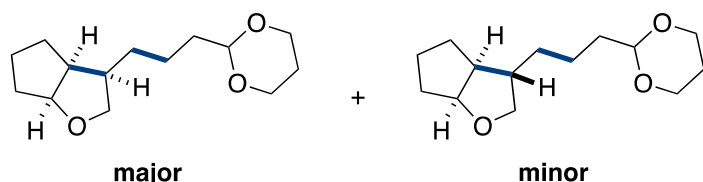
+



iodotetrahydro-2*H*-pyran as starting iodide. The mixture was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 80:20) and was obtained as a colorless oil with 91% yield (96 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , **major + minor**)  $\delta$  5.26 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H **major**), 4.98 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H **minor**), 4.50 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H **major** + 1H **minor**), 4.27 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H **minor**), 4.14 – 4.02 (m, 2H **major** + 2H **minor**), 3.93 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H **major**), 3.89 – 3.82 (m, 1H **minor**), 3.82 – 3.67 (m, 3H **major** + 2H **minor**), 3.67 – 3.56 (m, 2H **major**), 3.53 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H **minor**), 3.40 (td,  $J = 11.3, 2.3$  Hz, 1H **minor**), 2.40 – 2.21 (m, 1H **major** + 1H **minor**), 2.18 – 1.99 (m, 1H **major** + 1H **minor**), 1.99 – 1.88 (m, 1H **major** + 1H **minor**), 1.84 – 1.76 (m, 1H **minor**), 1.70 – 1.49 (m, 5H **major** + 5H **minor**), 1.45 – 1.23 (m, 6H **major** + 5H **minor**);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , **major + minor**)  $\delta$  102.3 (CH **minor**), 102.2 (CH **major** + CH **minor**), 102.2 (CH **major**), 74.4 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 70.2 ( $\text{CH}_2$  **major**), 67.1 ( $2 \times \text{CH}_2$  **major** +  $2 \times \text{CH}_2$  **minor**), 64.6 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 61.1 ( $\text{CH}_2$  **major**), 44.2 (CH **minor**), 41.2 (CH **major**), 38.1 (CH **minor**), 36.6 (CH **major**), 35.65 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 35.5 ( $\text{CH}_2$  **major**), 33.0 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 27.1 ( $\text{CH}_2$  **major**), 26.0 ( $\text{CH}_2$  **major**), 23.4 ( $\text{CH}_2$  **major**), 23.1 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 22.8 ( $\text{CH}_2$  **major**), 22.6 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 20.9 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 19.3 ( $\text{CH}_2$  **major** +  $\text{CH}_2$  **minor**); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4$  (mixture): 256.1675; Found: 256.1651.

The isomer ratio has been calculated from the signals corresponding to the ketal hydrogens on the  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the mixture.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , **major + minor**)  $\delta$  5.26 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 4.98 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H).

**3-(3-(1,3-Dioxan-2-yl)propyl)hexahydro-2*H*-cyclopenta[b]furan (2e):** The products

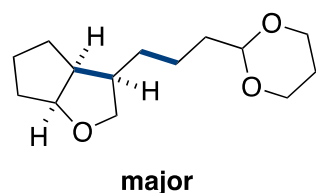


were obtained following the procedure A as a 69:31 mixture of isomers using *trans*-1-(allyloxy)-2-iodocyclopentane as starting

iodide. The mixture was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 80:20) and was obtained as a colorless oil with 81% combined yield (80 mg).

The isomers could be separated by column chromatography and a small amount of each one was analyzed by  $^1\text{H}$  NMR and NOSEY experiments. In this way, the relative configuration of the stereocenters was determined for this particular case, and the result can be extended to other examples.

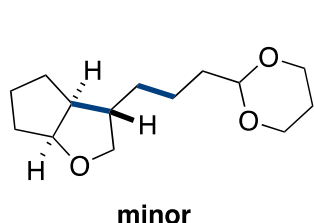
**(3*R*\*,3*aS*\*,6*aS*\*)-3-(3-(1,3-dioxan-2-yl)propyl)hexahydro-2*H*-cyclopenta[b]furan (2e**



**major):**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.55 – 4.45 (m, 2H), 4.16 – 4.04 (m, 2H), 3.86 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 3.29 (dd,  $J = 10.6, 8.1$  Hz, 1H), 2.60 – 2.43 (m, 1H), 2.36 –

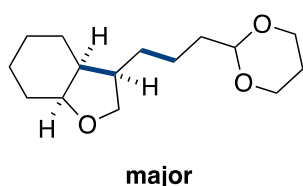
2.19 (m, 1H), 2.16 – 1.98 (m, 1H), 1.86 – 1.19 (m, 13H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  102.3 (CH), 86.1 (CH), 72.5 ( $\text{CH}_2$ ), 67.1 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 46.6 (CH), 43.3 (CH), 35.6 ( $\text{CH}_2$ ), 34.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 23.4 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$  [M-H]: 239.1653; Found: 239.1656.

**(3S\*,3aS\*,6aS\*)-3-(3-(1,3-dioxan-2-yl)propyl)hexahydro-2H-cyclopenta[b]furan (2e**

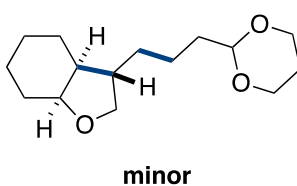


**minor):**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.51 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.42 – 4.34 (m, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.93 (dd,  $J = 8.6$ , 6.5 Hz, 1H), 3.82 – 3.69 (m, 2H), 3.16 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 2.23 – 1.97 (m, 2H), 1.84 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.19 (m, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  102.3 (CH), 85.2 (CH), 73.8 ( $\text{CH}_2$ ), 67.0 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 49.9 (CH), 48.0 (CH), 35.6 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 24.0 ( $\text{CH}_2$ ), 23.0 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$  [M-H]: 239.1653; Found: 239.1646.

**(3R\*,3aS\*,7aS\*)-**



and



**(3S\*,3aS\*,7aS\*)-3-(3-(1,3-Dioxan-2-yl)propyl)octahydrobenzofuran (2f):**

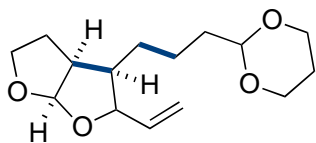
The products were obtained following the procedure A as a 66:34 mixture of isomers A and using *trans*-1-(Allyloxy)-2-

iodocyclohexane as starting iodide. The mixture was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 80:20) and was obtained as a colorless oil with 62% yield (65 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , **major + minor**)  $\delta$  4.50 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H **major** + 1H **minor**), 4.17-4.03 (m, 3H **major** + 2H **minor**), 3.97 – 3.84 (m, 1H **major** + 2H **minor**), 3.81 – 3.69 (m, 2H **major** + 2H **minor**), 3.50 (dd,  $J = 10.2$ , 7.9 Hz, 1H **minor**), 3.40 (dd,  $J = 8.6$ , 5.4 Hz, 1H **major**), 2.38 – 2.22 (m, 1H **minor**), 2.18 – 1.96 (m, 1H **major** + 1H **minor**), 1.96 – 1.65 (m, 3H **major** + 3H **minor**), 1.64 – 1.03 (m, 14H **major** + 13H **minor**).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  102.2 (CH **major** + CH **minor**), 78.3 (CH **minor**), 76.4 (CH **major**), 72.6 ( $\text{CH}_2$  **major**), 71.2 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 67.0 ( $2\times\text{CH}_2$  **major** +  $2\times\text{CH}_2$  **minor**), 44.3 (CH **major**), 44.2 (CH **minor**), 43.5 (CH **major**), 40.0 (CH **minor**), 35.5 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 35.4 ( $\text{CH}_2$  **major**), 34.0 ( $\text{CH}_2$  **major** +  $\text{CH}_2$  **minor**), 28.7 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 28.4 ( $\text{CH}_2$  **major**), 27.6 ( $\text{CH}_2$  **major**), 27.3 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 25.9 ( $\text{CH}_2$  **major**), 24.6 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 23.7 ( $\text{CH}_2$  **major**), 23.1 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 22.7 ( $\text{CH}_2$  **major**), 21.9 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 21.3 ( $\text{CH}_2$  **major**), 20.6 ( $\text{CH}_2$  **minor**); HRMS (GC-EI) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$  (**major**): 254.1882; Found: 254.1878 HRMS (GC-EI) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$  (**minor**): 254.1882; Found: 254.1874; Anal. (**mixture**) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$ : C, 70.83; H, 10.30; Found: C, 70.64; H, 10.21.

The isomer ratio has been calculated, on the  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the mixture, from the signals corresponding to one of the  $\text{CH}_2$  hydrogens in the  $\alpha$  position related to the ether

group.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , **minor** + **major**)  $\delta$  3.50 (dd,  $J = 10.2, 7.9$  Hz, 1H), 3.40 (dd,  $J = 8.6, 5.4$  Hz, 1H)

**(3R\*,3aS\*,6aR\*)-3-[3-(1,3-dioxan-2-yl)propyl]-2-vinylhexahydrofuro[2,3-b]furan (2g):**

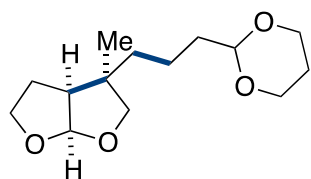


The product was obtained following the procedure A and using *trans*-3-iodo-2-(penta-1,4-dien-3-yloxy)tetrahydrofuran as starting iodide. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 80:20)

and was obtained as a colorless oil in 70% yield (76 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.73 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 5.72 – 5.61 (m, 1H), 5.30 – 5.21 (m, 1H), 5.21 – 5.15 (m, 1H), 4.51 (t,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.98 – 3.84 (m, 3H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 1H), 1.95 – 1.83 (m, 3H), 1.64 – 1.26 (m, 7H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.3 (CH), 118.1 ( $\text{CH}_2$ ), 108.6 (CH), 102.1 (CH), 84.9 (CH), 69.0 ( $\text{CH}_2$ ), 67.1 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 48.0 (CH), 45.7 (CH), 35.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$ : 268.1675; Found: 268.1634; Anal. calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$ : C, 67.14; H, 9.01; Found C, 67.31; H, 9.02.

The GC-MS experiment showed two isomers, although the minor one was detected in a very low ratio. The relative configuration of the major isomer could not be determined by NOESY experiments. However, according to bibliographic data, it is probably 2S\*,3R\*,3aS\*,6aR\*.<sup>144</sup>

**(3R\*,3aS\*,6aR\*)-3-(3-(1,3-dioxan-2-yl)propyl)-3-methylhexahydrofuro[2,3-b]furan (2h):**



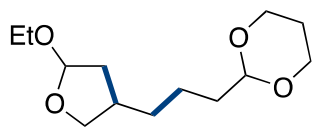
The product was obtained following the procedure A and using *trans*-3-iodo-2-[(2-methylallyl)oxy]tetrahydrofuran as starting iodide. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 80:20) and was obtained as a yellow solid

with 61% yield (64 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.75 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 4.52 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.16 – 4.04 (m, 2H), 3.94 – 3.68 (m, 4H), 3.60 – 3.49 (m, 2H), 2.38 (ddd,  $J = 8.6, 6.7, 5.0$  Hz, 1H), 2.17 – 1.98 (m, 1H), 1.94 – 1.75 (m, 2H), 1.64 – 1.52 (m, 2H), 1.48 – 1.23 (m, 5H), 1.08 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  110.0 (CH), 102.4 (CH), 78.9 ( $\text{CH}_2$ ), 69.2 ( $\text{CH}_2$ ), 67.3 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 53.0 (CH), 45.3 (C), 36.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_3$ ), 9.9 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4$  [M-H]: 255.1602; Found: 255.1606; Anal. calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4$ : C, 65.60; H, 9.44; Found: C, 65.51; H, 9.14.

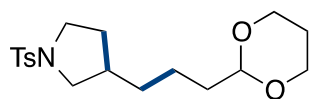
<sup>144</sup> [a] F. Villar, T. Kolly-Kovac, O. Equey, P. Renaud, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1566-1577.; [b] O. Corminboeuf, P. Renaud, C. H. Schiesser, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1578-1584.



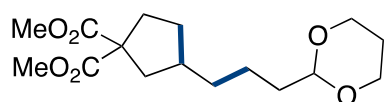
**2-(3-(5-ethoxytetrahydrofuran-3-yl)propyl)-1,3-dioxane (2i):** The product was obtained following the procedure A as a mixture of isomers using 3-(1-ethoxy-2-iodoethoxy)prop-1-ene as starting iodide. The mixture was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 90:10) and was obtained as a colorless oil with 63% yield (63 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, **mixture**) δ 5.14 – 5.07 (m, 1H), 4.50 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 2H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.80 – 3.68 (m, 3H), 3.49 – 3.39 (m, 2H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.32 – 2.18 (m, 1H), 2.18 – 1.97 (m, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 3H), 1.52 – 1.27 (m, 7H), 1.23 – 1.12 (m, 3H). Both isomers are described as a mixture by <sup>13</sup>C NMR: <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, **major** + **minor**) δ 104.4 (CH **major**), 104.0 (CH **minor**), 102.2 (CH **major** + CH **minor**), 72.5 (CH<sub>2</sub> **minor**), 71.9 (CH<sub>2</sub> **major**), 67.0 (2 × CH<sub>2</sub> **major** + 2 × CH<sub>2</sub> **minor**), 63.1 (CH<sub>2</sub> **major**), 62.6 (CH<sub>2</sub> **minor**), 39.4 (CH<sub>2</sub> **minor**), 39.2 (CH<sub>2</sub> **major**), 38.8 (CH **major**), 37.1 (CH **minor**), 35.4 (CH<sub>2</sub> **major**), 34.0 (CH<sub>2</sub> **minor**), 33.0 (CH<sub>2</sub> **major**), 26.0 (CH<sub>2</sub> **major**), 23.1 (CH<sub>2</sub> **major**), 22.9 (CH<sub>2</sub> **minor**), 15.4 (CH<sub>3</sub> **major**), 15.3 (CH<sub>3</sub> **minor**); GC-HRMS (EI) calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub> (**minor**) [M-H]: 243.1596; Found: 243.1591; GC-HRMS (EI) calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> (**major**) [M-H]: 243.1596; Found: 243.1590.



**3-(3-(1,3-dioxan-2-yl)propyl)-1-tosylpyrrolidine (2j):** The product was obtained following the procedure A and using *N*-allyl-*N*-(2-iodoethyl)-4-methylbenzenesulfonamide as starting iodide. The compound was purified by column chromatography (hexane: EtOAc 80:20) and was obtained as a pale yellow solid with 62% yield (90 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.46 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 2H), 3.79 – 3.69 (m, 2H), 3.43 (dd, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 3.33 (ddd, *J* = 9.7, 8.2, 3.3 Hz, 1H), 3.17 (ddd, *J* = 9.7, 8.7, 6.9 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 9.8, 7.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.18 – 1.85 (m, 3H), 1.50 (dd, *J* = 8.5, 5.1 Hz, 2H), 1.40 – 1.17 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.4 (C), 134.1 (C), 129.7 (CH), 127.6 (CH), 102.1 (CH), 67.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 53.4 (CH<sub>2</sub>), 47.7 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (CH), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>S [M+H]: 354.1739; Found: 354.1719.



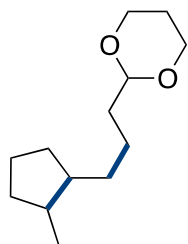
**Dimethyl 3-(3-(1,3-dioxan-2-yl)propyl)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (2k):** The product was obtained following the procedure A and using dimethyl 2-allyl-2-(2-iodoethyl)malonate as starting iodide. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 90:10) and was obtained as a colorless oil with 63% yield (81 mg): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.49 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.15 – 4.03 (m, 2H), 3.82 – 3.66 (m, 8H), 2.54 – 2.38 (m, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 13.4, 8.5, 3.4 Hz, 1H), 2.21 – 1.77





(m, 4H), 1.76 – 1.63 (m, 1H), 1.63 – 1.51 (m, 2H), 1.46 – 1.17 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.2 (C), 173.2 (C), 102.3 (CH), 66.9 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 60.0 (C), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ), 40.9 ( $\text{CH}_2$ ), 39.8 (CH), 35.4 ( $\text{CH}_2$ ), 35.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_6$  [M+H]: 315.1808; Found: 315.1822; Anal. calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_6$ : C, 61.13; H, 8.34; Found: C, 61.23; H, 8.16.

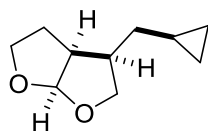
**2-(3-(2-methylcyclopentyl)propyl)-1,3-dioxane (2l):** The product was obtained



following the procedure A as a mixture (79:21) of isomers using 6-iodohept-1-ene as starting iodide. The mixture was purified by column chromatography (pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  98:2) and was obtained as a colorless oil with 46% yield (40 mg).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , **major** + **minor**)  $\delta$  4.50 (t,  $J = 5.2$ , 1H **major** + 1H **minor**), 4.13 – 4.06 (m, 2H **major** + 2H **minor**), 3.79 – 3.71 (m, 2H **major** + 2H **minor**), 2.13 – 2.01 (m, 1H **major** + 1H **minor**), 2.00 – 1.93 (m, 1H **major**), 1.86 – 1.76 (m, 1H **minor**), 1.76 – 1.02 (m, 14H **major** + 14H **minor**), 0.93 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H **minor**), 0.75 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H **major**).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , **major** + **minor**)  $\delta$  102.6 (CH **major** + CH **minor**), 67.0 ( $2 \times \text{CH}_2$  **major** +  $2 \times \text{CH}_2$  **minor**), 47.7 (CH **minor**), 43.4 (CH **major**), 40.7 (CH **minor**), 36.0 (CH **major**), 35.8 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 35.8 ( $\text{CH}_2$  **major**), 34.9 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 34.8 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 33.7 ( $\text{CH}_2$  **major**), 32.5 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 30.5 ( $\text{CH}_2$  **major**), 29.8 ( $\text{CH}_2$  **major**), 26.0 ( $\text{CH}_2$  **major**), 23.6 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 23.3 ( $\text{CH}_2$  **major**), 23.1 ( $\text{CH}_2$  **minor**), 22.6 ( $\text{CH}_2$  **major**), 19.6 ( $\text{CH}_3$  **minor**), 14.9 ( $\text{CH}_3$  **major**); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$  (**major**) [M-H]: 211.1698; Found: 211.1705; HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$  (**minor**) [M-H]: 211.1698; Found: 211.1692

The isomer ratio has been calculated by  $^1\text{H}$  NMR. It was compared the relationship of integrals corresponding to the doublets of  $\text{CH}_3$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , **minor** + **major**)  $\delta$  0.93 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 0.75 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H).

**(3R\*,3aS\*,6aR\*)-3-(Cyclopropylmethyl)hexahydrofuro[2,3-b]furan (2m):** The product

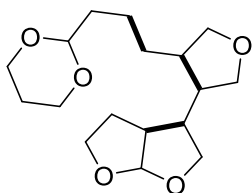


was obtained following the procedure B using 2-(allyloxy)-3-iodotetrahydrofuran as starting iodide and a 0.5 M solution of cyclopropylmagnesium bromide as Grignard reagent. The compound was purified by column chromatography (hexane/ $\text{EtOAc}$  90:10) and

was obtained as a colorless oil in 70% yield (48 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.73 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 4.00 (dd,  $J = 8.4$ , 7.3 Hz, 1H), 3.86 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.44 (dd,  $J = 11.4$ , 8.4 Hz, 1H), 2.85 (tt,  $J = 8.3$ , 5.5 Hz, 1H), 2.50 – 2.37 (m, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.50 (dt,  $J = 13.4$ , 6.6 Hz, 1H), 1.11 (dt,  $J = 13.8$ , 7.8 Hz, 1H), 0.71 – 0.58 (m, 1H), 0.45 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 0.03 (dt,  $J = 8.3$ , 4.5 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  109.8 (CH), 72.7 ( $\text{CH}_2$ ), 69.2 ( $\text{CH}_2$ ), 45.8 (CH), 42.9 (CH), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 10.0 (CH), 4.8 ( $\text{CH}_2$ ),

4.6(CH<sub>2</sub>); HRMS (EI) calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: 168.1150; Found: 168.1093; Anal. calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>: C, 71.39; H, 9.59; Found C, 71.04; H, 9.50.

**3-[[4-(1,3-Dioxan-2-yl)propyl]tetrahydrofuran-3-yl]hexahydrofuro[2,3-*b*]furan (2n):**

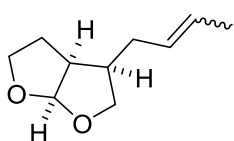


The mixture of stereoisomers was obtained following the procedure A and using *trans*-{*cis*-2-[(4-(allyloxy)but-2-en-1-yl)oxy]}-3-iodotetrahydrofuran as starting iodide. The mixture was purified by column chromatography in silica-gel (hexane/EtOAc 30:70) and was obtained as a colorless oil in 83% combined yield (105 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.77 – 5.65

(m, 1H), 4.57 – 4.46 (m, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 4.04 – 3.70 (m, 8H), 3.59 – 3.39 (m, 2H), 2.97 – 2.65 (m, 1H), 2.28 – 1.81 (m, 6H), 1.60 – 1.25 (m, 7H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 109.6 (CH), 109.5 (CH), 109.4 (CH), 109.3 (CH), 102.1 (CH), 102.0 (CH), 102.0 (CH), 73.9 (CH<sub>2</sub>), 72.9 (CH<sub>2</sub>), 72.5 (CH<sub>2</sub>), 72.4 (CH<sub>2</sub>), 72.3 (CH<sub>2</sub>), 71.7 (CH<sub>2</sub>), 71.5 (CH<sub>2</sub>), 71.2 (CH<sub>2</sub>), 71.1 (CH<sub>2</sub>), 70.7 (CH<sub>2</sub>), 70.6 (CH<sub>2</sub>), 70.5 (CH<sub>2</sub>), 46.5 (CH), 46.4 (CH), 46.2 (CH), 45.6 (CH), 45.4 (CH), 45.3 (CH), 45.0 (CH), 44.9 (CH), 44.9 (CH), 44.6 (CH), 44.2 (CH), 42.1 (CH), 42.1 (CH), 41.2 (CH), 41.0 (CH), 40.8 (CH), 40.7 (CH), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>); HRMS (EI) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>: 312.1937; Found: 312.1934; Anal. calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>: C, 65.36; H, 9.03; Found C, 64.96; H, 9.01.

*Analysis by GS-MS revealed a mixture of compounds with the same molecular weight.*

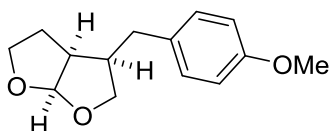
**(3*R*\*,3*aS*\*,6*aR*\*)-3-(but-2-en-1-yl)hexahydrofuro[2,3-*b*]furan (2o):** The product was



obtained following the procedure B using 2-(allyloxy)-3-iodotetrahydrofuran as starting iodide and a 0.5 M solution of prop-1-en-1-ylmagnesium chloride as Grignard reagent. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc

95:5) and was obtained as a colorless oil in 72% yield (50 mg). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.75 – 5.70 (m, 1H), 5.57 – 5.30 (m, 2H), 4.00 – 3.79 (m, 3H), 3.50 – 3.37 (m, 1H), 2.86 – 2.73 (m, 1H), 2.44 – 2.26 (m, 1H), 2.19 – 2.03 (m, 2H), 1.96 – 1.78 (m, 2H), 1.69 – 1.56 (m, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 128.7 (CH), 127.8 (CH), 126.5 (CH), 125.2 (CH), 109.8 (CH), 72.5 (CH<sub>2</sub>), 69.2 (CH<sub>2</sub>), 45.4 (CH), 45.3 (CH), 42.3 (CH), 42.2 (CH), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>), 12.9 (CH<sub>3</sub>); HRMS (EI) calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: 168.1150; Found: 168.1154.

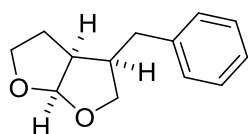
**(3*R*\*,3*aS*\*,6*aR*\*)-3-(4-methoxybenzyl)hexahydrofuro[2,3-*b*]furan (2p):** The product



was obtained following the procedure A using 2-(allyloxy)-

3-iodotetrahydrofuran as starting iodide and a 0.5 M solution of (4-methoxyphenyl)magnesium bromide as Grignard reagent. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 98:2) and was obtained as a colorless oil in 51% yield (49 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14 – 7.04 (m, 2H), 6.89 – 6.79 (m, 2H), 5.71 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 4.03 – 3.76 (m, 6H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 2.85 – 2.56 (m, 4H), 2.09 – 1.80 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.2 (C), 132.1 (C), 129.3 (2  $\times$  CH), 114.1 (2  $\times$  CH), 109.9 (CH), 72.3 ( $\text{CH}_2$ ), 69.2 ( $\text{CH}_2$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 45.6 (CH), 44.1 (CH), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ). Anal. calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ : C, 71.77; H, 7.74; Found C, 71.74; H, 8.01.

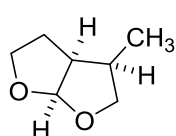
**(3*R*\*,3*aS*\*,6*aR*\*)-3-benzylhexahydrofuro[2,3-*b*]furan (2q):** The product was obtained



following the procedure C using 2-(allyloxy)-3-iodotetrahydrofuran as starting iodide and a 0.4 M solution of phenylmagnesium bromide as Grignard reagent. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 85:15)

and was obtained as a colorless oil in 69% yield (61 mg).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 – 7.25 (m, 3H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 5.72 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 4.02 – 3.83 (m, 3H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 2.85 – 2.57 (m, 4H), 2.09 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.1 (C), 128.7 (2  $\times$  CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 126.4 (CH), 109.9 (CH), 72.3 ( $\text{CH}_2$ ), 69.2 ( $\text{CH}_2$ ), 45.6 (CH), 43.9 (CH), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (EI) calcd. For  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ : 204.1150; Found: 204.1153.

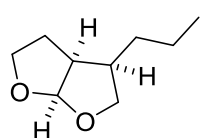
**(3*R*\*,3*aS*\*,6*aR*\*)-3-methylhexahydrofuro[2,3-*b*]furan (2r):** The product was obtained



following the procedure C using 2-(allyloxy)-3-iodotetrahydrofuran as starting iodide and a 0.4 M solution of phenylmagnesium bromide as Grignard reagent. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 80:20) and was obtained as a colorless

oil in 9% yield (5 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.73 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 3.96 – 3.79 (m, 3H), 3.37 (dd,  $J$  = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 2.83 – 2.69 (m, 1H), 2.47 – 2.33 (m, 1H), 1.96 – 1.75 (m, 2H), 1.02 (d,  $J$  = 6.9, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  110.32 (CH), 74.21 ( $\text{CH}_2$ ), 69.62 ( $\text{CH}_2$ ), 46.90 (CH), 36.43 (CH), 25.47 ( $\text{CH}_2$ ), 12.01 ( $\text{CH}_3$ ).

**(3*R*\*,3*aS*\*,6*aR*\*)-3-propylhexahydrofuro[2,3-*b*]furan (2s):** The product was obtained

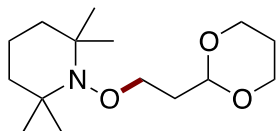


following the procedure A using 3-iodo-2-(pent-2-en-1-yloxy)tetrahydrofuran as starting iodide. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 90:10) and was obtained as a colorless oil in 45% yield (28 mg).  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

5.73 (d,  $J$  = 4.90 Hz, 1H), 4.02 – 3.80 (m, 3H), 3.51 – 3.36 (m, 1H), 2.88 – 2.71 (m, 1H), 2.40 – 2.24 (m, 7.44 Hz, 1H), 1.98 – 1.78 (m, 2H), 1.47 – 1.25 (m, 4H), 1.0 – 0.86 (m,

3H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  109.75 (CH), 72.66 (CH), 69.09 (CH), 45.46 ( $\text{CH}_2$ ), 41.94 ( $\text{CH}_2$ ), 29.74 ( $\text{CH}_2$ ), 24.95 ( $\text{CH}_2$ ), 21.67 ( $\text{CH}_2$ ), 14.27 ( $\text{CH}_3$ ).

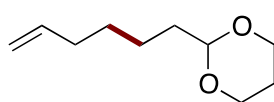
**1-(2-(1,3-dioxan-2-yl)ethoxy)-2,2,6,6-tetramethylpiperidine (3):** The product was



obtained following the procedure A using 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy (TEMPO) as starting material. The compound was purified by column chromatography in silica-gel (hexane/EtOAc 98:2) and was obtained as a pale yellow oil with

29% yield (32 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.72 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.85 – 3.71 (m, 4H), 2.18 – 1.99 (m, 1H), 1.80 (dd,  $J$  = 11.8, 6.3 Hz, 6H), 1.57 – 1.25 (m, 7H), 1.14 (s, 6H), 1.09 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  100.1 (CH), 71.5 ( $\text{CH}_2$ ), 66.9 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 59.7 ( $2 \times \text{C}$ ), 39.7 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 20.2 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 17.2 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ : 271.2147; Found: 271.2150.

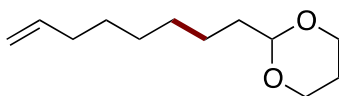
**2-(hex-5-enyl)-1,3-dioxane (4):** The product was obtained following the procedure A



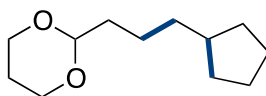
and using (iodomethyl)cyclopropane as starting iodide. The compound was purified by column chromatography (pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  95:5) and was obtained as a colorless oil with

41% yield (29 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.80 (ddt,  $J$  = 16.9, 10.1, 6.7 Hz, 1H), 5.05 – 4.89 (m, 2H), 4.51 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 2.17 – 1.99 (m, 3H), 1.65 – 1.53 (m, 3H), 1.44 – 1.29 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.0 (CH), 114.5 ( $\text{CH}_2$ ), 102.5 (CH), 67.1 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 35.3 ( $\text{CH}_2$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 23.7 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$  [M-H]: 169.1234; Found: 169.1224.

**2-(Oct-7-enyl)-1,3-dioxane (5) and 2-(3-cyclopentylpropyl)-1,3-dioxane (6):** The



+



products were obtained following the procedure A as a 50:50 mixture of **5** and **6** using 6-iodohex-1-ene as

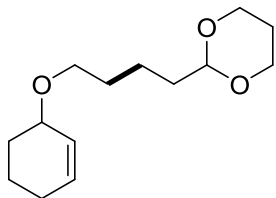
starting iodide. The compounds were purified by column chromatography (hexane/EtOAc 95:5) and were obtained as a colorless oil with a 20% combined yield (16 mg).

Following the procedure C the products were obtained as a 38:62 mixture of **5** and **6** with an 80% combined yield (65 mg).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , **5** + **6**)  $\delta$  5.80 (ddt,  $J$  = 16.9, 10.2 and 6.7 Hz, 1H), 5.03-4.87 (m, 2H), 4.50 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 2H), 4.10 (dd,  $J$  = 11.4, 4.9 Hz, 4H), 3.75 (td,  $J$  = 12.3, 2.1 Hz, 4H), 2.19 – 0.98 (m, 31H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , **5** + **6**)  $\delta$  139.3 (CH), 114.3 ( $\text{CH}_2$ ), 102.7 (CH), 102.6 (CH), 67.1 ( $4 \times \text{CH}_2$ ), 40.2 (CH), 36.2 ( $\text{CH}_2$ ), 35.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.4 ( $\text{CH}_2$ ),

33.9 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (2 × CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 25.3 (2 × CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>) ppm; GC-HRMS (EI) calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> (**5**): 198.1620; Found: 198.1560; GC-HRMS (EI) calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> (**6**): 198.1620; Found: 198.1610.

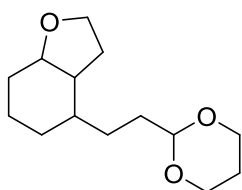
**2-(4-(Cyclohex-2-en-1-yloxy)butyl)-1,3-dioxane (7):** The product was obtained following the procedure A using 3-(2-iodoethoxy)cyclohex-1-ene as starting iodide. The compound was purified by column chromatography (hexane/AcOEt 90:10) and was obtained as a colorless oil with 18% yield (18 mg).



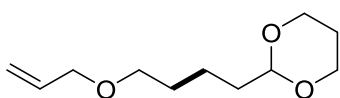
Following the procedure C the product was obtained with 8% yield (8 mg).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.89-5.69 (m, 2H), 4.51 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.87 – 3.69 (m, 3H), 3.55 – 3.39 (m, 2H), 2.12 – 1.28 (m, 14H).

**4-(2-(1,3-dioxan-2-yl)ethyl)octahydrobenzofuran (8):** The product was obtained following the procedure C using 3-(2-iodoethoxy)cyclohex-1-ene as starting iodide. The compound was purified by column chromatography (hexane/AcOEt 90:10) and was obtained as a colorless oil with 19% yield (19 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.50 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.93 – 3.69 (m, 5H), 2.13 – 1.43 (m, 13H), 1.38 – 1.29 (m, 1H), 1.15 – 1.06 (m, 1H), 0.83 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 102.8 (CH), 77.7 (CH), 67.1 (2 × CH<sub>2</sub>), 66.0 (CH<sub>2</sub>), 43.8 (CH), 36.8 (CH), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 20.3 (CH<sub>2</sub>).



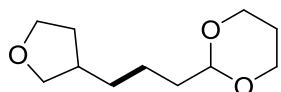
**2-(4-(allyloxy)butyl)-1,3-dioxane (9):** The product was obtained following the procedure A using 3-(2-iodoethoxy)prop-1-ene as starting iodide. The compound was purified by column chromatography (hexane/AcOEt 90:10) and was obtained as a colorless oil with 11% yield (9 mg).



Following the procedure C the product was obtained with 3% yield (3 mg).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.98 – 5.84 (m, 1H), 5.31 – 5.13 (m, 2H), 4.51 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.98 – 3.93 (m, 2H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 1.66 – 1.40 (m, 6H), 1.38 – 1.28 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.2 (CH), 116.8 (CH<sub>2</sub>), 102.4 (CH), 72.0 (CH<sub>2</sub>), 70.4 (CH<sub>2</sub>), 67.1 (2 × CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>). HRMS (EI) calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub> (M-H)<sup>+</sup>: 199.1334; Found: 199.1333.

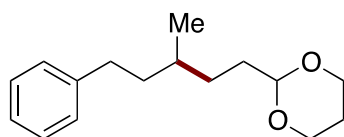
**2-(3-(tetrahydrofuran-3-yl)propyl)-1,3-dioxane (10):** The product was obtained following the procedure A using 3-(2-iodoethoxy)prop-1-ene as starting iodide. The compound was purified by column chromatography (hexane/AcOEt 90:10) and was obtained as a colorless oil with 6% yield in 26% of Grignard homocoupling product (29 mg).



Following the procedure **C** the product was obtained with 31% yield in 29% of Grignard homocoupling product (52 mg).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mixture)  $\delta$  4.55 – 4.48 (m, 4H), 4.15 – 4.05 (m 8H), 3.94 – 3.69 (m, 16H), 2.23 – 1.98 (m, 9H), 1.66 – 1.29 (m, 29H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  102.4 (CH), 102.2 (CH), 73.5 ( $\text{CH}_2$ ), 68.0 ( $\text{CH}_2$ ), 67.0 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 39.5 (CH), 35.4 ( $\text{CH}_2$ ), 35.3 ( $\text{CH}_2$ ), 33.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 24.0 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ).

**2-(3-methyl-5-phenylpentyl)-1,3-dioxane (11):** The product was obtained following the procedure A using 3-iodo-1-phenylbutane as starting iodide. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 95:5) and was obtained as a colorless oil in 56% yield (57 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 4.49 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 2.73 – 2.50 (m, 2H), 2.17 – 1.99 (m, 1H), 1.73 – 1.16 (m, 8H), 0.93 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.1 (C), 128.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.4 ( $2 \times \text{CH}$ ), 125.7 (CH), 102.8 (CH), 67.1 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 38.9 ( $\text{CH}_2$ ), 33.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 (CH), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 19.6 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_2$ : 247.1698; Found: 247.1702; Anal. calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$ : C, 77.38; H, 9.74; Found: C, 77.16; H, 9.80.



## 5.4 Kumada-type cross-coupling reactions of benzyl and allyl chlorides

### 5.4.1. General procedures

#### *Procedure A for the cross-coupling reactions of benzyl chlorides with alkylmagnesium halides.*

A vial was charged with  $\text{Ni}(\text{acac})_2$  (5.2 mg, 0.020 mmol), the corresponding benzyl chloride (0.406 mmol) and a stir bar in air. The vial was sealed by a septum, dried under vacuum and backfilled with Ar. Then, dry THF (2 ml) and TMEDA (6  $\mu\text{l}$ , 0.041 mmol) were added. The resulting mixture was stirred at 23  $^\circ\text{C}$  until a light-blue solution was observed. Afterwards, 0.609 mmol of alkylmagnesium halide solution in THF was added by slow addition by a syringe pump (flow rate = 3 equiv/h) at 23  $^\circ\text{C}$ . During the addition the solution turns pink. After the addition of Grignard reagent, the mixture

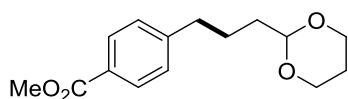
was stirred for 1 h and quenched by a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated under vacuum and the product was purified by column chromatography.

**Procedure B for the cross-coupling reactions of benzyl chlorides with alkylmagnesium halides.**

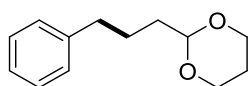
A vial was charged with  $\text{Ni}(\text{acac})_2$  (5.2 mg, 0.020 mmol), the corresponding benzyl chloride (0.406 mmol) and a stir bar in air. The vial was sealed by a septum, dried under vacuum and backfilled with Ar. Then, dry THF (2 ml) and diallylether (50  $\mu\text{l}$ , 0.406 mmol) were added. The resulting mixture was stirred at 23  $^\circ\text{C}$  for 5 minutes and then cooled in an ice bath. Afterwards, 0.812 mmol of alkylmagnesium halide solution in THF was added dropwise at 0  $^\circ\text{C}$ . During the addition the solution turns orange. After the addition of Grignard reagent, the mixture was stirred for 10 minutes until a yellow solution was observed. Then it was quenched by a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was evaporated under vacuum and the product was purified by column chromatography.

#### 5.4.2. Compound characterization

**Methyl 4-(3-(1,3-dioxan-2-yl)propyl)benzoate (12a):** The product was obtained following the procedure A using methyl 4-(chloromethyl)benzoate as starting chloride and (1,3-dioxan-2-ylethyl)magnesium bromide as Grignard reagent. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 90:10) and was obtained as colorless oil in 76% yield (82 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 4.52 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 – 3.68 (m, 2H), 2.67 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.16 – 1.97 (m, 1H), 1.81 – 1.58 (m, 4H), 1.37 – 1.28 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.3 (C), 148.0 (C), 129.8 (2  $\times$  CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 127.9 (C), 102.2 (CH), 67.0 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ), 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 34.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$  [M-H]: 263.1283; Found: 263.1273; Anal. calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ : C, 68.16; H, 7.63; Found C, 67.97; H, 7.79.

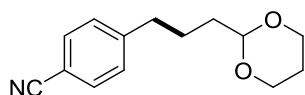


**2-(3-Phenylpropyl)-1,3-dioxane (12b):**<sup>145</sup> The product was obtained following the



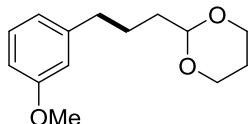
procedure A using benzyl chloride as starting chloride and (1,3-dioxan-2-ylethyl)magnesium bromide as Grignard reagent. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 95:5) and was obtained as colorless oil in 70% yield (59 mg). Spectroscopic data were compared with those described in the literature. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 4.52 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 2H), 3.80 – 3.68 (m, 2H), 2.62 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.16 – 1.98 (m, 1H), 1.80 – 1.58 (m, 4H), 1.38 – 1.28 (m, 1H).

**4-(3-(1,3-Dioxan-2-yl)propyl)benzonitrile (12c):** The product was obtained following



the procedure A using 4-(chloromethyl)benzonitrile as starting chloride and (1,3-dioxan-2-ylethyl)magnesium bromide as Grignard reagent. The compound was purified by column chromatography (toluene/EtOAc 97:3) and was obtained as colorless oil in 77% yield (72 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 4.52 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 2H), 3.80 – 3.69 (m, 2H), 2.68 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.15 – 1.97 (m, 1H), 1.78 – 1.58 (m, 4H), 1.39 – 1.29 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.1 (C), 132.3 (C), 129.4 (2 × CH), 119.3 (2 × CH), 109.8 (C), 102.0 (CH), 67.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 34.7 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>). HRMS (EI) calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: 231.1259; Found: 231.1218; Anal. calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: C, 72.70; H, 7.41; N, 6.06; Found C, 72.90; H, 7.55; N, 5.94.

**2-(3-(3-Methoxyphenyl)propyl)-1,3-dioxane (12d):** The product was obtained

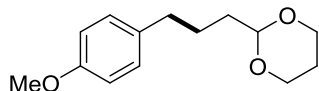


following the procedure A using 1-(chloromethyl)-3-methoxybenzene as starting chloride and (1,3-dioxan-2-ylethyl)magnesium bromide as Grignard reagent. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 90:10) and was obtained as colorless oil in 62% yield (60 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21 – 7.13 (m, 1H), 6.80 – 6.68 (m, 3H), 4.52 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 2H), 3.81 – 3.69 (m, 5H), 2.60 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.16 – 1.98 (m, 1H), 1.79 – 1.58 (m, 4H), 1.37 – 1.28 (m, 1.5 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.7 (C), 144.0 (C), 129.3 (CH), 121.0 (CH), 114.2 (CH), 111.2 (CH), 102.3 (CH), 67.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>). HRMS (EI) calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> [M-H]: 235,1334; Found: 235,1334.

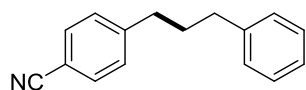
<sup>145</sup> C. S. Shiner, T. Tsunoda, B. A. Goodman, S. Ingham, S. Lee, P. E. Vorndam, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, (4), 1381-1392.



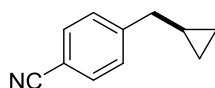
**2-(3-(4-methoxyphenyl)propyl)-1,3-dioxane (12e):** The product was obtained following the procedure B using 1-(chloromethyl)-4-methoxybenzene as starting chloride and (1,3-dioxan-2-ylethyl)magnesium bromide as Grignard reagent. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 95:5) and was obtained as colorless oil in 89% yield (86 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.12 – 7.05 (m, 2H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 4.51 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 2H), 3.81 – 3.68 (m, 5H), 2.56 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.15 – 1.98 (m, 1H), 1.75 – 1.55 (m, 4H), 1.37 – 1.28 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.8 (C), 134.5 (C), 129.4 (2  $\times$  CH), 113.8 (2  $\times$  CH), 102.3 (CH), 67.0 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 34.9 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 26.1( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ : 236.1412; Found: 236.1422.



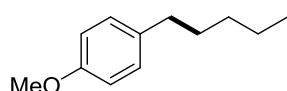
**4-(3-Phenylpropyl)benzonitrile (12f):**<sup>146</sup> The product was obtained following the procedure A using 4-(chloromethyl)benzonitrile as starting chloride and phenethylmagnesium chloride as Grignard reagent. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 97:3) and was obtained as colorless oil in 54% yield (48 mg). Spectroscopic data were compared with those described in the literature.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.33 – 7.13 (m, 7H), 2.76 – 2.59 (m, 4H), 2.07 – 1.89 (m, 2H).



**4-(cyclopropylmethyl)benzonitrile (12g):**<sup>147</sup> The product was obtained following the procedure A using 4-(chloromethyl)benzonitrile as starting chloride and cyclopropylmagnesium bromide as Grignard reagent. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 97:3) and was obtained as colorless oil in 71% yield (45 mg). Spectroscopic data were compared with those described in the literature.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 2.60 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 1.04 – 0.90 (m, 1H), 0.62 – 0.52 (m, 2H), 0.26 – 0.18 (m, 2H).



**1-Methoxy-4-pentylbenzene (12h):**<sup>148</sup> The product was obtained following the procedure B modified (employing 1 mol% of  $\text{Ni}(\text{acac})_2$  and 20 mol% of DAE) using 1-(chloromethyl)-4-methoxybenzene as starting chloride and butylmagnesium chloride as Grignard reagent. The compound was purified by column chromatography (pentane) and was



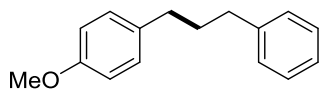
<sup>146</sup> M. Amatore, C. Gosmini, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, (20), 5848-5852.

<sup>147</sup> V. Colombel, F. Rombouts, D. Oehlrich, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2966-2970.

<sup>148</sup> G. W. Kabalka, J. T. Maddox, E. Bogas, S. W. Kelley, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3688-3695.

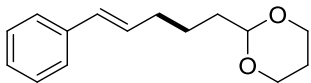
obtained as colorless oil in 91% yield (67 mg). Spectroscopic data were compared with those described in the literature.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14 – 7.04 (m, 2H), 6.90 – 6.77 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.62 – 2.49 (m, 2H), 1.67 – 1.51 (m, 2H), 1.40 – 1.23 (m, 4H), 0.95 – 0.85 (m, 3H).

**1-Methoxy-4-(3-phenylpropyl)benzene (12i):** The product was obtained following the procedure B using 1-(chloromethyl)-4-methoxybenzene as starting chloride and phenethylmagnesium chloride as Grignard reagent. The compound was purified by column



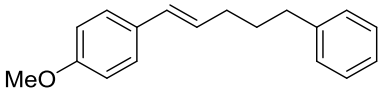
chromatography (hexane/EtOAc 99:1) and was obtained as pale yellow oil in 92% yield with (89 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 – 7.07 (m, 7H), 6.86 – 6.80 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.69 – 2.55 (m, 4H), 2.00 – 1.87 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.8 (C), 142.5 (C), 134.5 (C), 129.4 (2  $\times$  CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 125.8 (CH), 113.8 (2  $\times$  CH), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 35.5 ( $\text{CH}_2$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.3 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$ : 226.1358; Found: 226.1368.

**(E)-2-(5-phenylpent-4-en-1-yl)-1,3-dioxane (13a):** The product was obtained following the procedure B using cinnamyl chloride as starting chloride and (1,3-dioxan-2-ylethyl)magnesium bromide as Grignard reagent. The compound was purified by column



chromatography (hexane/EtOAc 95:5) and was obtained as colorless oil in 70% yield (65 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 – 7.23 (m, 4H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 6.38 (d,  $J$  = 15.7, 1H), 6.20 (dt,  $J$  = 15.8, 6.8 Hz, 1H), 4.55 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 3.81 – 3.71 (m, 2H), 2.28 – 2.18 (m, 2H), 2.17 – 1.99 (m, 1H), 1.71 – 1.52 (m, 4H), 1.38 – 1.29 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.9 (C), 130.6 (CH), 130.3 (CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 126.9 (CH), 126.0 (2  $\times$  CH), 102.3 (CH), 67.0 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ : 232.1463; Found: 232.1471.

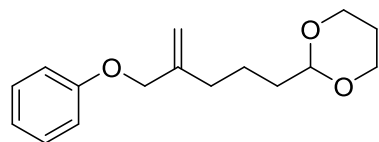
**(E)-1-methoxy-4-(5-phenylpent-1-en-1-yl)benzene (13b):** The product was obtained following the procedure B modified (conducting the reaction at  $-78^\circ\text{C}$ ) using (E)-1-(3-chloroprop-1-en-1-yl)-4-methoxybenzene as starting chloride and



phenethylmagnesium chloride as Grignard reagent. The compound was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 99:1) and was obtained as colorless oil in 76% yield (79 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 – 7.15 (m, 7H), 6.87 – 6.81 (m, 2H), 6.34 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 6.15 – 6.03 (dt,  $J$  = 15.8, 6.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.71 – 2.62 (m, 2H), 2.28 – 2.18 (m, 2H), 1.86 – 1.73 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.8 (C), 142.6 (C), 130.8 (C), 129.7 (CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 128.5 (CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 127.1 (2  $\times$

CH), 125.8 (CH), 114.0 (2 × CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>). HRMS (EI) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O: 252.1514; Found: 252.1517.

**2-(4-(phenoxymethyl)pent-4-en-1-yl)-1,3-dioxane (14):** The product was obtained



following the procedure B using ((2-(chloromethyl)allyl)oxy)benzene as starting chloride and (1,3-dioxan-2-ylethyl)magnesium bromide as Grignard reagent. The compound was purified by column

chromatography (hexane/EtOAc 95:5) and was obtained as colorless oil in 35% yield (37 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 – 7.22 (m, 2H), 6.97 – 6.89 (m, 3H), 5.17 – 5.12 (m, 1H), 5.00 (p, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.57 – 4.51 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 4.14 – 4.06 (m, 2H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 2.21 – 2.00 (m, 3H), 1.68 – 1.56 (m, 4H), 1.38 – 1.29 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.9 (C), 144.6 (C), 129.5 (2 × CH), 120.9 (CH), 114.9 (2 × CH), 112.3 (CH<sub>2</sub>), 102.3 (CH), 70.8 (CH<sub>2</sub>), 67.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>). HRMS (EI) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>: 262.1569; Found: 262.1573.

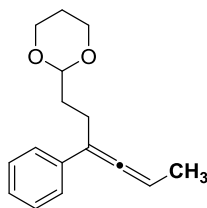
## 5.5 Cross-coupling reactions of propargylic bromide with alkylzinc halides.

### 5.5.1 General procedure

A vial was charged with Ni(acac)<sub>2</sub> (5.2 mg, 0.02 mmol), bathophenanthroline (6.6 mg, 0.02 mmol), the corresponding propargylic bromide (0.40 mmol) and a stir bar in air. The vial was sealed by a septum, dried under vacuum and backfilled with Ar. Then, dry and Ar-degassed THF (2 ml) was added. The resulting mixture was stirred at 23 °C for 5 minutes and then cooled in an ice bath. Afterwards, 1.20 mmol of the alkylzinc halide solution in THF (molarity was previously checked following the procedure reported)<sup>101</sup> was added dropwise at 0 °C. During the addition the solution turns red, and then it turns brown until the consumption of propargylic bromide when it becomes dark blue. When the complete consumption of bromide was verified by TLC, the mixture was quenched by a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated under vacuum and the product was purified by column chromatography.

### 5.5.2 Compound characterization

**2-(3-phenylhexa-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane (15a):** The product was obtained following

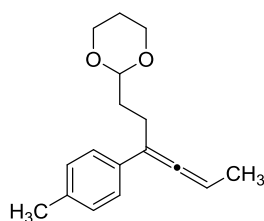


the general procedure using (3-bromobut-1-yn-1-yl)benzene as starting bromide and (1,3-dioxan-2-ylethyl)zinc bromide as alkylzinc reagent. After 40 minutes the reaction was completed. The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5) and was obtained as a yellow solid in 76% yield (74 mg).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 – 7.14 (m, 5H), 5.50 (qt,  $J$  = 6.9, 3.3 Hz, 1H), 4.63 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 3.83 – 3.71 (m, 2H), 2.59 – 2.40 (m, 2H), 2.19 – 2.01 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.76 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.40 – 1.31 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.5 (C), 137.5 (C), 128.4 (2  $\times$  CH), 126.5 (CH), 126.0 (2  $\times$  CH), 104.8 (C), 102.0 (CH), 89.8 (CH), 67.1 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 24.2 ( $\text{CH}_2$ ), 14.5 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : 244.1463; Found: 263.1464.

**2-(3-phenylhexa-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxolane (15b):** The product was obtained following the general procedure using (3-bromobut-1-yn-1-yl)benzene as starting bromide and (1,3-dioxolan-2-ylethyl)zinc bromide as alkylzinc reagent. The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5) and was obtained as a colorless oil.  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43-7.38 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.99 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 4.10 – 3.81 (m, 4H), 2.61 – 2.43 (m, 2H), 2.01 – 1.85 (m, 2H), 1.76 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.5 (C), 137.4 (C), 128.4 (2  $\times$  CH), 126.6 (CH), 126.1 (2  $\times$  CH), 104.7 (C), 104.4 (CH), 90.0 (CH), 65.1 (2 $\times$  $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2$ ), 14.5 ( $\text{CH}_3$ ).

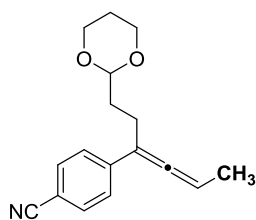
**2-(3-(*p*-tolyl)hexa-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane (15c):** The product was obtained



following the general procedure using 1-(3-bromobut-1-yn-1-yl)-4-methylbenzene as starting bromide and (1,3-dioxan-2-ylethyl)zinc bromide as alkylzinc reagent. After 60 minutes the reaction was completed. The compound was purified by column chromatography (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  95:5) and was obtained as a yellow solid in 77% yield (80 mg).

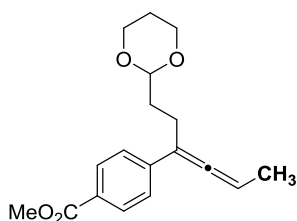
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 5.47 (qt,  $J$  = 6.9, 3.3 Hz, 1H), 4.62 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 2H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 2.58 – 2.38 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.19 – 2.01 (m, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.74 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.39 – 1.30 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.2 (C), 136.2 (C), 134.5 (C), 129.1 (2  $\times$  CH), 125.9 (2  $\times$  CH), 104.6 (C), 102.1 (CH), 89.6 (CH), 67.1 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 24.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.6 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : 258.1620; Found: 258.1631.

**4-(1-(1,3-dioxan-2-yl)hexa-3,4-dien-3-yl)benzonitrile (15d):** The product was obtained



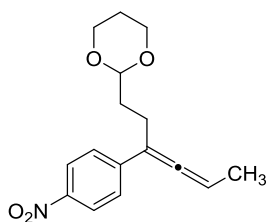
following the general procedure using 4-(3-bromobut-1-yn-1-yl)benzonitrile as starting bromide and (1,3-dioxan-2-ylethyl)zinc bromide as alkylzinc reagent. After 50 minutes the reaction was completed. The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 90:10) and was obtained as a yellow oil in 87% yield (93 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 5.59 (qt,  $J$  = 7.1, 3.3 Hz, 1H), 4.62 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 2H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 2.54 – 2.43 (m, 2H), 2.19 – 2.01 (m, 1H), 1.89 – 1.74 (m, 5H), 1.41 – 1.31 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.7 (C), 142.7 (C), 132.2 (2  $\times$  CH), 126.5 (2  $\times$  CH), 119.4 (C), 109.7 (C), 104.27 (C), 101.7 (CH), 91.0 (CH), 67.1 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$   $[\text{M}]^+$ : 269.1416; Found: 269.1414.

**Methyl 4-(1-(1,3-dioxan-2-yl)hexa-3,4-dien-3-yl)benzoate (15e):** The product was



obtained following the general procedure using methyl 4-(3-bromobut-1-yn-1-yl)benzoate as starting bromide and (1,3-dioxan-2-ylethyl)zinc bromide as alkylzinc reagent. After 120 minutes the reaction was completed. The compound was purified by column chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 90:10) and was obtained as a pale yellow solid in 87% yield (105 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 5.56 (qt,  $J$  = 7.0, 3.3 Hz, 1H), 4.62 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 – 3.71 (m, 2H), 2.57 – 2.44 (m, 2H), 2.19 – 2.01 (m, 1H), 1.90 – 1.74 (m, 5H), 1.41 – 1.31 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.4 (C), 167.0 (C), 142.4 (C), 129.6 (2  $\times$  CH), 128.0 (C), 125.8 (2  $\times$  CH), 104.5 (C), 101.8 (CH), 90.3 (CH), 67.0 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 52.0 ( $\text{CH}_3$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 23.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$   $[\text{M}]^+$ : 302.1518; Found: 302.1522.

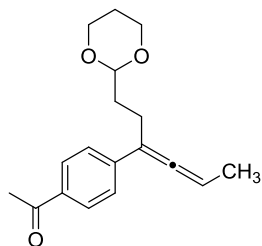
**2-(3-(4-nitrophenyl)hexa-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane (15f):** The product was obtained



following the general procedure using 1-(3-bromobut-1-yn-1-yl)-4-nitrobenzene as starting bromide and (1,3-dioxan-2-ylethyl)zinc bromide as alkylzinc reagent. After 40 minutes the reaction was completed. The compound was purified by column chromatography (hexane/Et<sub>2</sub>O 90:10) and was obtained as a yellow solid in 54% yield (66 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 – 8.11 (m, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 5.62 (qt,  $J$  = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 4.63 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.84 – 3.73 (m, 2H), 2.60 – 2.44 (m, 2H), 2.20 – 2.01 (m, 1H),

1.91 – 1.76 (m, 5H), 1.42 – 1.32 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.2 (C), 146.3 (C), 144.8 (C), 126.5 (2  $\times$  CH), 123.7 (2  $\times$  CH), 104.2 (C), 101.6 (CH), 91.0 (CH), 67.1 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 23.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$   $[\text{M}]^+$ : 289.1314; Found: 289.1322.

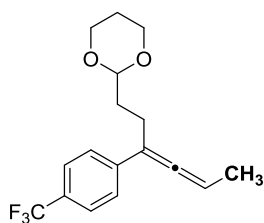
**1-(4-(1-(1,3-dioxan-2-yl)hexa-3,4-dien-3-yl)phenyl)ethan-1-one (15g):** The product



was obtained following the general procedure using 1-(4-(3-bromobut-1-yn-1-yl)phenyl)ethan-1-one as starting bromide and (1,3-dioxan-2-ylethyl)zinc bromide as alkylzinc reagent. After 60 minutes the reaction was completed. The compound was purified by column chromatography (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  80:20) and was obtained as a white solid in 85% yield (97 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 – 7.85 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 5.56 (qt,  $J$  = 6.9, 3.2 Hz, 1H), 4.63 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.84 – 3.72 (m, 2H), 2.61 – 2.46 (m, 5H), 2.20 – 2.02 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.78 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.41 – 1.31 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.6 (C), 197.6 (C), 142.7 (C), 135.2 (C), 128.5 (2  $\times$  CH), 126.0 (2  $\times$  CH), 104.5 (C), 101.8 (CH), 90.4 (CH), 67.0 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 33.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 23.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$ : 286.1569; Found: 286.1573.

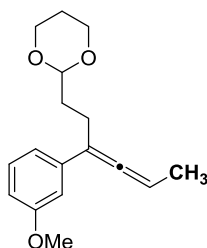
**2-(3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)hexa-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane (15h):** The product



was obtained following the general procedure using 1-(3-bromobut-1-yn-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzene as starting bromide and (1,3-dioxan-2-ylethyl)zinc bromide as alkylzinc reagent. The mixture was allowed to warm to rt and then it was kept stirring overnight. The compound was purified by column chromatography (hexane/ $\text{AcOEt}$  95:5) and was obtained as a

pale yellow oil in 75% yield (94 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 – 7.46 (m, 4H), 5.61 – 5.51 (m, 1H), 4.63 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 2H), 3.84 – 3.72 (m, 2H), 2.56 – 2.44 (m, 2H), 2.20 – 2.01 (m, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.77 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.41 – 1.31 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.2 (C), 141.4 (C), 128.4 (q, C,  $J_{\text{CF}}$  = 32.4 Hz), 126.2 (2  $\times$  CH), 125.3 (q, 2  $\times$  CH,  $J_{\text{CF}}$  = 3.8 Hz), 124.5 (q, C,  $J_{\text{CF}}$  = 272.1 Hz), 104.2 (C), 101.8 (CH), 90.5 (CH), 67.1 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 33.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 24.0 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : 312.1337; Found: 312.1350.

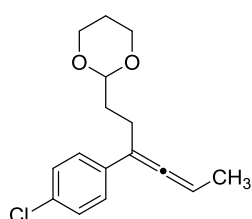
**2-(3-(3-methoxyphenyl)hexa-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane (15i):** The product was



obtained following the general procedure using methyl 1-(3-bromobut-1-yn-1-yl)-3-methoxybenzene as starting bromide and (1,3-dioxan-2-ylethyl)zinc bromide as alkylzinc reagent. After 120

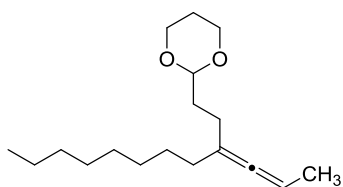
minutes the reaction was completed. The compound was purified by column chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 97:3) and was obtained as a colorless oil in 74% yield (81 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 6.77 – 6.71 (m, 1H), 5.49 (qt, *J* = 6.9, 3.3 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 2H), 3.82 – 3.72 (m, 5H), 2.57 – 2.39 (m, 2H), 2.19 – 2.01 (m, 1H), 1.85 (tdd, *J* = 8.3, 5.2, 1.3 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.39 – 1.30 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204.5 (C), 159.8 (C), 139.1 (C), 129.2 (CH), 118.6 (CH), 112.0 (CH), 111.8 (CH), 104.7 (C), 102.0 (CH), 89.8 (CH), 67.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>). HRMS (EI) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 274.1569; Found: 274.1558.

**2-(3-(4-chlorophenyl)hexa-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane (15j):** The product was obtained



following the general procedure using 1-(3-bromobut-1-yn-1-yl)-4-chlorobenzene as starting bromide and (1,3-dioxan-2-ylethyl)zinc bromide as alkylzinc reagent. After 40 minutes the reaction was completed. The compound was purified by column chromatography (hexane/Et<sub>2</sub>O 95:5) and was obtained as a white solid in 58% yield (65 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 5.50 (qt, *J* = 6.9, 3.6 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 3.83 – 3.71 (m, 2H), 2.53 – 2.39 (m, 2H), 2.19 – 2.01 (m, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.40 – 1.31 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204.5 (C), 136.0 (C), 132.2 (C), 128.5 (2 × CH), 127.3 (2 × CH), 104.0 (C), 101.9 (CH), 90.3 (CH), 67.1 (2 × CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>). HRMS (EI) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 278.1074; Found: 278.1069.

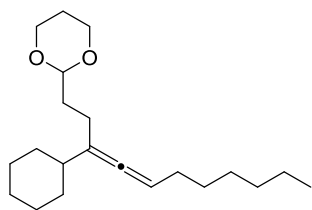
**2-(3-(prop-1-en-1-ylidene)undecyl)-1,3-dioxane (16a):** The product was obtained



following the general procedure using 2-bromododec-3-yne as starting bromide and (1,3-dioxan-2-ylethyl)zinc bromide as alkylzinc reagent. After 90 minutes the reaction was completed. The compound was purified by column chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 95:5) and was

obtained as a colorless oil in 67% yield (62 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.05 (qt, *J* = 6.8, 3.2 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.10 – 4.06 (m, 2H), 3.83 – 3.69 (m, 2H), 2.17 – 1.87 (m, 5H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.45 – 1.21 (m, 13H), 0.92 – 0.84 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201.5 (C), 103.2 (C), 102.2 (CH), 87.0 (CH), 67.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 15.1 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>). HRMS (EI) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 280.2402; Found: 280.2411.

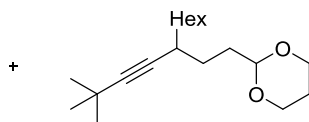
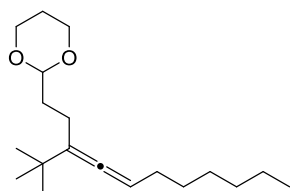
**2-(3-cyclohexylundeca-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane (16b):** The product was obtained



following the general procedure using (3-bromonon-1-yn-1-yl)cyclohexane as starting bromide and (1,3-dioxan-2-ylethyl)zinc bromide as alkylzinc reagent. After 35 minutes the reaction was completed. The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 95:5) and was obtained as a colorless oil in 69% yield (89 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.17 – 5.07 (m, 1H), 4.54 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 2H), 3.82 – 3.69 (m, 2H), 2.18 – 1.88 (m, 5H), 1.84 – 1.58 (m, 8H), 1.41 – 0.99 (m, 15H), 0.93 – 0.84 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.0 (C), 109.3 (C), 102.2 (CH), 93.7 (CH), 67.0 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 41.2 (CH), 33.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : 320.2715; Found: 320.2714.

**2-(3-(tert-butyl)undeca-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane and 5-(2-(1,3-dioxan-2-yl)ethyl)-**

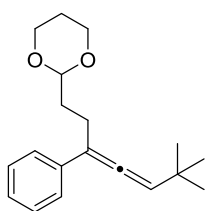


**2,2-dimethylundec-3-yn-6-one (16c):**

The products were obtained as a 2.9:1.1 mixture of isomers (isomer ratio calculated by GC-MS and  $^1\text{H}$  NMR experiments) following the

general procedure using 5-bromo-2,2-dimethylundec-3-yne as starting bromide and (1,3-dioxan-2-ylethyl)zinc bromide as alkylzinc reagent. After 40 minutes the reaction was completed. The mixture was purified by column chromatography (cyclohexane/AcOEt 95:5) and was obtained in 21% yield (25 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , **mixture**)  $\delta$  5.18 – 5.08 (m, 1H **a**), 4.54 (m, 1H **a** + 1H **b**), 4.16 – 4.06 (m, 2H **a** + 2H **b**), 3.82 – 3.70 (m, 2H **a** + 2H **b**), 2.31 – 2.19 (m, 1H **b**), 2.18 – 1.89 (m, 5H **a** + 1H **b**), 1.75 – 1.63 (m, 3H **a** + 3H **b**), 1.45 – 1.23 (m, 8H **a** + 12H **b**), 1.18 (s, 9H **b**), 1.03 (s, 9H **a**), 0.93 – 0.84 (m, 3H **a** + 3H **b**).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , **mixture**)  $\delta$  199.4 (C), 113.1 (C), 102.4 (CH), 94.0 (CH), 90.6 (C), 81.5 (C), 67.1 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 35.6 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.7 (C), 33.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 (9  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 31.5 (CH), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 (9  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 (C), 27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ). GC-HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : 294.2559; Found: 294.2561 (**a**), 294.2588 (**b**).

**2-(6,6-dimethyl-3-phenylhepta-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane (16d):** The product was

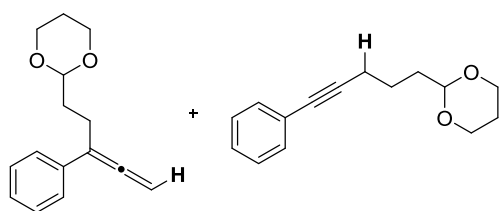


obtained following the general procedure using (3-bromo-4,4-dimethylpent-1-yn-1-yl)benzene as starting bromide and (1,3-dioxan-2-ylethyl)zinc bromide as alkylzinc reagent. After 90 minutes the reaction was completed. The compound was purified by column

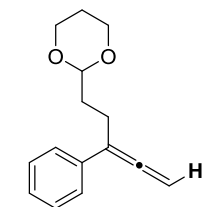


chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 95:5) and was obtained as a white solid in 72% yield (83 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 5.53 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 2H), 3.84 – 3.72 (m, 2H), 2.57 – 2.47 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.11 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.7 (C), 137.6 (C), 128.4 (2 × CH), 126.5 (CH), 125.7 (2 × CH), 107.2 (CH), 106.9 (C), 102.2 (CH), 67.1 (2 × CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (C), 30.5 (3 × CH<sub>3</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>). HRMS (EI) calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 286.1933; Found: 286.1938.

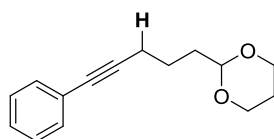
**(17):** The products were obtained as a 1.3:1 mixture of isomers following the general procedure using methyl (3-bromobut-1-yn-1-yl)benzene as starting bromide and (1,3-dioxan-2-ylethyl)zinc bromide as alkylzinc reagent. After 3 h the reaction was completed. The mixture was purified by column chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 95:5) and was obtained in 68% combined yield (63 mg). *The isomers could be partially separated by column chromatography and a small amount of each one was analyzed by NMR and MS experiments.*



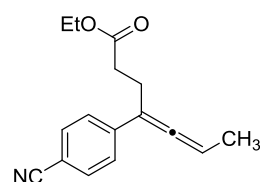
**2-(3-phenylpenta-3,4-dien-1-yl)-1,3-dioxane (17):** white solid. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 5.10 (t, *J* = 3.5 Hz, 2H), 4.63 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.83 – 3.71 (m, 2H), 2.58 – 2.47 (m, 2H), 2.19 – 2.01 (m, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.39 – 1.30 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 208.5 (C), 136.4 (C), 128.5 (2 × CH), 126.7 (CH), 126.1 (2 × CH), 104.7 (C), 101.9 (CH), 79.0 (CH<sub>2</sub>), 67.1 (2 × CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>). HRMS (EI) calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 230.1307; Found: 230.1305.



**2-(5-phenylpent-4-yn-1-yl)-1,3-dioxane (17'):** white solid. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 3H), 4.58 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.16 – 4.07 (m, 2H), 3.83 – 3.71 (m, 2H), 2.44 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.18 – 1.99 (m, 1H), 1.83 – 1.66 (m, 4H), 1.39 – 1.30 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 131.7 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 127.6 (CH), 124.2 (C), 102.1 (CH), 90.0 (C), 81.1 (C), 67.1 (2 × CH<sub>2</sub>), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>). HRMS (EI) calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 230.1307; Found: 230.1305.

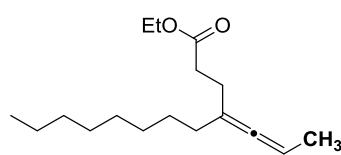


**Ethyl 4-(4-cyanophenyl)hepta-4,5-dienoate (18):** The product was obtained following the general procedure using 4-(3-bromobut-1-yn-1-yl)benzonitrile as starting bromide and 3-ethoxy-3-oxopropylzinc



bromide as alkylzinc reagent. After 15 minutes the reaction was completed. The compound was purified by column chromatography (hexane/AcOEt 90:10) and was obtained as a white solid in 94% yield (96 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 5.63 (qt,  $J$  = 7.1, 3.6 Hz, 1H), 4.23 – 4.08 (m, 2H), 2.80 – 2.61 (m, 2H), 2.56 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 1.77 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.27 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.2 (C), 172.8 (C), 142.1 (C), 132.1 (2  $\times$  CH), 126.4 (2  $\times$  CH), 119.1 (C), 109.9 (C), 103.8 (C), 91.9 (CH), 60.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$   $[\text{M}]^+$ : 255.1259; Found: 255.1264.

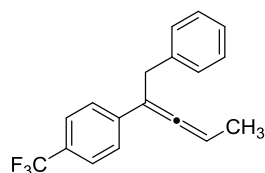
**Ethyl 4-(prop-1-en-1-ylidene)dodecanoate (19):** The product was obtained following



the general procedure using 2-bromododec-3-yne as starting bromide and 3-ethoxy-3-oxopropylzinc bromide as alkylzinc reagent. After 40 minutes the reaction was completed. The compound was purified by column

chromatography (cyclohexane/AcOEt 98:2) and was obtained as a colorless oil in 86% yield (92 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.16 – 5.03 (m, 1H), 4.12 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 1.60 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.45 – 1.23 (m, 15H), 0.93 – 0.83 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.1 (C), 173.6 (C), 103.0 (C), 88.0 (CH), 60.3 ( $\text{CH}_2$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 15.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : 266.2246; Found: 266.2242.

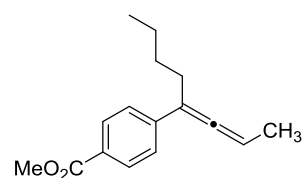
**1-(1-phenylpenta-2,3-dien-2-yl)-4-(trifluoromethyl)benzene (20):** The product was



obtained following the general procedure using 1-(3-bromobut-1-yn-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzene as starting bromide and benzylzinc bromide as alkylzinc reagent. The mixture was allowed to warm to rt and then it was kept stirring overnight.

The compound was purified by column chromatography (cyclohexane) and was obtained as a yellow solid in 53% yield (61 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 – 7.44 (m, 4H), 7.32 – 7.16 (m, 5H), 5.54 – 5.42 (m, 1H), 3.86 – 3.71 (m, 2H), 1.73 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.0 (C), 140.9 (C), 139.3 (C), 128.8 (2  $\times$  CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 128.4 (q, C,  $J_{\text{CF}}$  = 32.4 Hz), 126.5 (2  $\times$  CH), 126.4 (CH), 125.3 (q, 2  $\times$  CH,  $J_{\text{CF}}$  = 3.8 Hz), 124.4 (q, C,  $J_{\text{CF}}$  = 272.1 Hz), 103.6 (C), 89.6 (CH), 37.2 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3$   $[\text{M}]^+$ : 288.1126; Found: 288.1125.

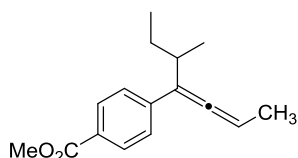
**Methyl 4-(octa-2,3-dien-4-yl)benzoate (21):** The product was obtained following the



general procedure using methyl 4-(3-bromobut-1-yn-1-yl)benzoate as starting bromide and *n*-butylzinc bromide as alkylzinc reagent. After 5 minutes the reaction was

completed. The compound was purified by column chromatography (hexane/AcOEt 98:2) and was obtained as a colorless oil in 90% yield (88 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 – 7.93 (m, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 5.58 – 5.46 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.46 – 2.36 (m, 2H), 1.78 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.59 – 1.34 (m, 4H), 0.94 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.8 (C), 167.2 (C), 142.8 (C), 129.7 (2  $\times$  CH), 128.0 (C), 125.9 (2  $\times$  CH), 104.9 (C), 89.4 (CH), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : 244.1463; Found: 244.1469.

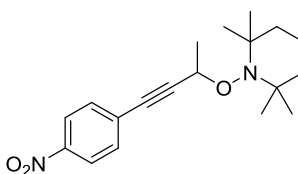
**Methyl 4-(5-methylhepta-2,3-dien-4-yl)benzoate (22):** The product was obtained



following the general procedure using methyl 4-(3-bromobut-1-yn-1-yl)benzoate as starting bromide and *sec*-butylzinc bromide as alkylzinc reagent. After 10 minutes the reaction was completed. The compound was purified by column

chromatography (hexane/AcOEt 98:2) and was obtained as a colorless oil in 81% yield (79 mg). (Mixture of stereoisomers)  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 – 7.93 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 5.60 – 5.49 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 1.78 (dd,  $J$  = 7.0, 4.1 Hz, 3H), 1.67 – 1.50 (m, 1H), 1.48 – 1.30 (m, 1H), 1.11 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.97 – 0.87 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.3 (C), 205.2 (C), 167.2 (C), 143.0 (C), 143.0 (C), 129.8 (2  $\times$  CH), 128.0 (C), 126.4 (2  $\times$  CH), 111.1 (C), 110.9 (C), 90.4 (CH), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ), 34.7 (CH), 34.7 (CH), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 20.0 ( $\text{CH}_3$ ), 19.8 ( $\text{CH}_3$ ), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 11.8 ( $\text{CH}_3$ ), 11.7 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : 244.1463; Found: 244.1465.

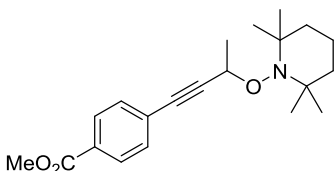
**2,2,6,6-tetramethyl-1-((4-(4-nitrophenyl)but-3-yn-2-yl)oxy)piperidine (23):** The



product was obtained following the general procedure using 1-(3-bromobut-1-yn-1-yl)-4-nitrobenzene as starting bromide and (1,3-dioxan-2-ylethyl)zinc bromide as alkylzinc reagent in presence of 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (TEMPO) (62 mg, 1 equiv.). The mixture was allowed to warm to rt and

then it was kept stirring overnight. The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5) and was obtained as a yellow solid in 65% yield (86 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 – 8.13 (m, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 4.75 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 1.57 – 1.10 (m, 21H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.0 (C), 132.2 (2  $\times$  CH), 130.6 (C), 123.6 (2  $\times$  CH), 97.9 (C), 83.8 (C), 71.6 (CH), 60.6 (C), 59.5 (C), 40.3 ( $\text{CH}_2$ ), 40.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.8 ( $\text{CH}_3$ ), 33.9 ( $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ), 20.3 ( $\text{CH}_3$ ), 17.3 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 331.2022; Found: 331.2014.

**Methyl 4-(3-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)but-1-yn-1-yl)benzoate (24):** The



product was obtained following the general procedure

using methyl 4-(3-bromobut-1-yn-1-yl)benzoate as starting bromide and (1,3-dioxan-2-ylethyl)zinc bromide as alkylzinc reagent in presence of 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (TEMPO) (62 mg, 1 equiv.). The mixture was allowed to warm to rt and then it was kept stirring overnight. The compound was purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5) and was obtained as a pale yellow solid in 46% yield (63 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 4.72 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.57 – 1.08 (m, 21H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.7 (C), 131.4 (2  $\times$  CH), 129.5 (2  $\times$  CH), 129.3 (C), 128.4 (C), 95.3 (C), 84.7 (C), 71.8 (CH), 60.5 (C), 59.5 (C), 52.3 ( $\text{CH}_3$ ), 40.2 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 34.8 ( $\text{CH}_3$ ), 34.0 ( $\text{CH}_3$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ), 20.3 ( $\text{CH}_3$ ), 17.3 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (EI) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$ : 343.2147; Found: 343.2163.